



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

### Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

### About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



## Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

## Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

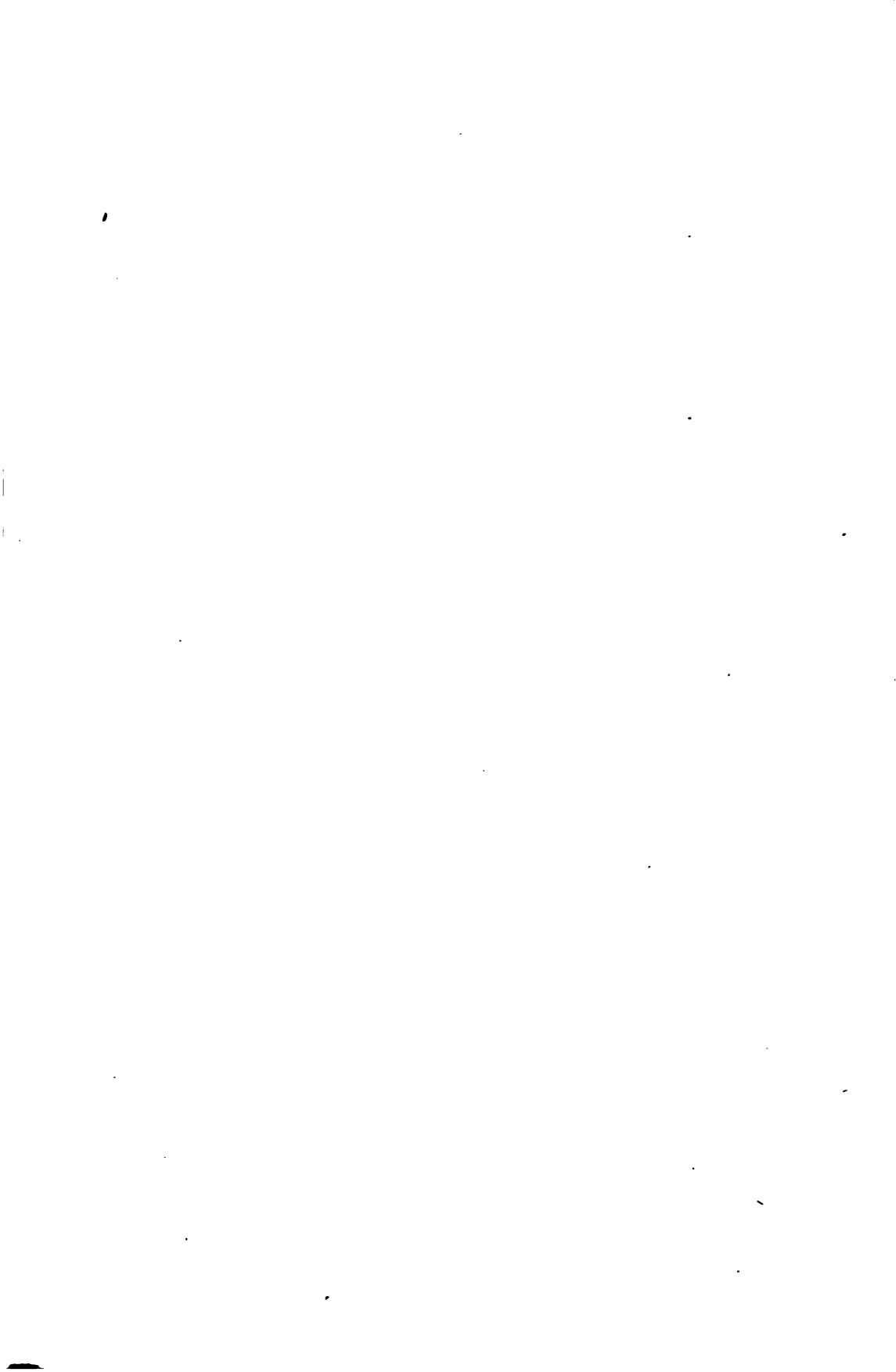
## Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.















**A R C H I V**

**FÜR DIE GESAMMTE**

**PHYSIOLOGIE**

**DES MENSCHEN UND DER THIERE.**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

**ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.**

---

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

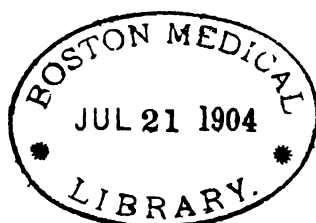
**MIT 2 TAFELN UND 105 TEXTFIGUREN.**



**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**





**Fig. 7b**







# Inhalt.

## Erstes und zweites Heft.

*Ausgegeben am 21. März 1904.*

	Seite
Ueber das 1,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen. Von Prof. Dr. med. H. Dreser, Elberfeld. (Mit 23 Textfiguren) . . . . .	1
Blutplättchen und Blutgerinnung. Von Dr. K. Bürker, Privatdocent und Assistent am physiologischen Institut zu Tübingen. (Mit 1 Textfigur) . . . . .	36
Ueber den Zusammenhang zwischen Labilität und Aktivität bei den Enzymen. Von Oscar Loew, Tokyo . . . . .	95
Zur Geschichte der Entdeckung der chemischen Verwandtschaft von Chlorophyll und Blutfarbstoff. Von Prof. Dr. L. Marchlewski, Krakau . . . . .	111
Beiträge zur Lehre von der Diurese. IX. Die Leistung der entkapselten Niere. Von Dr. Biberfeld. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau). . .	116

## Drittes und viertes Heft.

*Ausgegeben am 28. März 1904.*

Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. I. Mittheilung. Von R. Magnus. (Mit 20 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg)	123
Ueber dynamische Umstände, welche bei der Bestimmung der morphologischen Polarität der Organismen mitwirken. Erste Mittheilung. Von Jacques Loeb. (Mit 7 Textfiguren.) (From the R. Spreckels Physiological Laboratory of the University of California, Berkeley, Cal.) . . . . .	152
Zur Kenntniss der Wirkung chemischer Reize. Von Hermann Braeuning, Assistent am physiologischen Institut zu Kiel	163

	Seite
Wirkung der Wärme auf das Froschherz nach Anlegung linearer Quer- und Längsquetschungen. Vorläufige Mittheilung. Von M. v. Vintschgau in Innsbruck . . . . .	185
Weitere Mittheilungen über Ionenpermeabilität bei Blutkörperchen. Von Rudolf Höber. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich) . . . . .	196
Beiträge zur Kenntniss von den Schutzeinrichtungen des Darmtractes gegen spitze Fremdkörper. Von Stud. med. Albert Müller. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Wien) . . . . .	206

### Fünftes und sechstes Heft.

*Ausgegeben am 6. April 1904.*

Ein neuer Typus eines klinischen Anemocalorimeters. Von Dr. A. O. Ignatowski. (Mit 3 Textfiguren.) (Aus der diagnostischen Klinik des Herrn Prof. M. W. Janowsky zu St. Petersburg) . . . . .	217
Zur depressiven Kathodenwirkung. Von Dr. K. Bürker, Privatdocent und Assistent am physiol. Institut zu Tübingen	249
Ueber den Einfluss der Reizstärke und der Belastung auf die Muskelcurve. Von Dr. Adolf Basler (Tübingen). (Mit 12 Textfiguren) . . . . .	254
Ueber Ernährung und Verdauung der Bienenmotte ( <i>Galleria mellonella</i> ). Von N. Sieber (aus dem chem. Laboratorium d. k. Institutes für experim. Medicin zu St. Petersburg) und S. Metelnikow (aus dem zoologischen Laboratorium d. k. Akademie der Wissenschaften zu St. Petersburg) . . . . .	269
Ueber den Einfluss des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magendarminhaltes hungernder Kaninchen. Von Stud. med. N. W. Krylow (Dorpat) . . . . .	287

### Siebentes Heft.

*Ausgegeben am 9. April 1904.*

Fortgesetzte Untersuchung über den Glykogengehalt der foetalen Leber und die Jodreaction des Glykogenes. Von E. Pflüger. (Physiologisches Laboratorium in Bonn) . .	305
---	-----

	Seite
Über die Wärmeregulation im Fieber. Nach den mittels eines Respirationscalorimeters gemeinschaftlich mit Prof. Dr. Scherer und Dr. A. Štych durchgeführten Versuchen. Von Priv.-Doc. Dr. Edward Babák, Assistent des Institutes. (Mit 1 Textfigur.) (Aus dem k. k. physiologischen Institut der böhmischen Universität in Prag. Vorstand: Prof. Mareš) . . . . .	320
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. II. Mittheilung. Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung. Von R. Magnus. (Mit 12 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg) . . . . .	349
Ueber ein Verfahren der manometrischen Registrirung der Zusammenziehungen des isolirten Säugethierherzens. Von Dr. A. Siewert. (Mit 4 Textfiguren.) (Aus dem pharmak. Laboratorium der Universität St. Wladimir zu Kiew. [Director: Prof. Dr. J. Laudenbach]) . . . . .	364

### Achtes und neuntes Heft.

*Ausgegeben am 9. Mai 1904.*

Untersuchungen über die Serumhüllen der Milchkügelchen. Von Dr. W. Völtz, Assistent am zootechnischen Institut der kgl. landw. Hochschule Berlin . . . . .	373
Studien über die Statocysten. I. Mittheilung. Versuche an Cephalopoden und Einschlägiges aus der menschlichen Pathologie. Von Dr. Alfred Fröhlich (Wien). (Mit 20 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Laboratorium der zoologischen Station zu Neapel) . . . . .	415
Schlusswort gegen Herrn Prof. G. Martius. Von K. Marbe	473

### Zehntes, elftes und zwölftes Heft.

*Ausgegeben am 21. Mai 1904.*

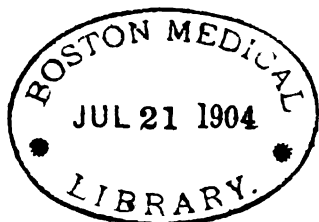
Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. I. Die peristaltischen Bewegungen der Würmer und der Tonus glatter Muskeln. Von W. Biedermann. (Mit 1 Textfigur.) (Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena) . . . . .	475
--	-----



	Seite
Abnorme Empfindung des simultanen Contrastes und der unteren Reizschwelle für Farben bei Störungen des Farbensinnes. Von E. Raehlmann . . . . .	548
Das reine Glykogen. Von Madame Z. Gatin-Grużewska, Licenciée ès sciences. (Mit 1 Textfigur und Tafel I u. II.) (Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn) . . .	569
Über die Berechtigung der Annahme, dass das Glykogen in den Organen chemisch gebunden sei. Von Hermann Loeschcke. (Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn) . . . . .	592

---

8160



1

## Ueber das 1,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen.

Von

Prof. Dr. med. **H. Dreser**, Elberfeld.

(Mit 23 Textfiguren.)

Im Jahre 1888 entdeckte Kossel in dem Extracte von Theeblättern das von ihm als „Theophyllin“ beschriebene 1,3-Dimethylxanthin. Kossel hat auch bereits in derselben Abhandlung durch den Nachweis des Dimethylalloxans als Oxydationsproductes seines Theophyllins bewiesen, dass es 1,3-Dimethylxanthin ist, wie es nach der modernen Nomenclatur E. Fischer's bezeichnet wird.

Wegen des minimalen Gehaltes der Theeblätter an Theophyllin finden wir nicht einmal ein paar pharmakologische Orientierungsversuche darüber in der Literatur verzeichnet; solche konnten im Strassburger pharmakologischen Laboratorium von Ach unter Schmiedeberg's Leitung erst ausgeführt werden, als an Stelle des Naturproductes, das in ausreichender Menge nicht zu beschaffen war, das 1,3-Dimethylxanthin nach E. Fischer'schen Patenten unter Benutzung des in der Harnsäure bereits von lebenden Organismen vorgebildeten Xanthinringes von Seiten der Firma Böhringer in jeder zur pharmakologischen Untersuchung ausreichenden Menge zur Verfügung stand. Das von Ach pharmakologisch studirte Theophyllin gehört, da natürliche Harnsäure als Ausgangsproduct der Darstellung dient, ähnlich wie die künstlichen Tropine zu den „halbsynthetischen“ Alkaloiden. Die pharmakologischen Versuche Ach's bestätigen die Erwartungen, welche man nach der Kossel'schen Constitutionsformel hegen durfte. Ach hat Theophyllin lediglich bezüglich der diuretischen Wirkungen, die es mit dem Coffein gemein hat, verglichen; ausserdem auch das Paraxanthin oder 1,7-Dimethylxanthin. Diese ausschliesslich an Kaninchen vorge-

nommenen Diureseversuche, welche sowohl in Combination mit Chloralhydrat als auch ohne diese Combination ausgeführt wurden, resumirt Ach mit folgenden Worten: „Bemerkenswerth ist, dass unter allen angestellten Versuchen den höchsten diuretischen Effect Theophyllin verursacht hat, sowohl bei grossen als bei kleinen Gaben. Nach der Anwendung von Paraxanthin scheint die diuretische Wirkung nachhaltiger zu sein als beim Theophyllin.“ — In praxi wäre dieser Vorzug des Paraxanthins durch Darreichung des Theophyllins in wiederholten kleineren Dosen leicht zu ersetzen.

Die complete Synthese des 1,3-Dimethylxanthins nach dem Verfahren von Traube, wie es die Bayer'schen Farbenfabriken behufs Herstellung ihres „Theocin“ genannten Productes ausgearbeitet haben, bot ferner Gelegenheit zu einer pharmakologisch sehr interessanten Beobachtung. Bei dem von solch einfachen Körpern wie Ammoniak, Essigsäure, Phosgen und Cyankalium ausgehenden Aufbau des Theocins zeigte sich nämlich, dass die pharmakologische Wirksamkeit dem synthetischen Producte erst durch die letzte der chemischen Operationen, welche bei dem Traube'schen Verfahren nöthig sind, ertheilt wird. Diese letzte und wichtigste Operation ist die Schliessung des „Imidazol“-Ringes in dem von Traube als Monoformyl-1,3-Dimethyl-4,5-Diamino-2,6-Dioxypyrimidin bezeichneten Product. Bei der Synthese nach E. Fischer war, weil diese von dem fertigen Xanthinring ausgeht, zu dieser Beobachtung keine Gelegenheit. Zu dieser Demonstration eignet sich vorzüglich die beim Coffein wohlbekannte Eigenschaft, bei directer Berührung mit quergestreiften Muskelfasern deren Inhalt unter Verlust der Querstreifung zur Gerinnung zu bringen. Nach Johansson zeigt sich diese pharmakologische Reaction des Coffeins noch bei einer Lösung von  $\frac{1}{4}$  mg auf 1 cm physiologischer Kochsalzlösung, d. i. 0,025 Coffein. Für das Theophyllin ermittelte ich dieselbe Minimalconcentration.

Die locale Coffeinstarre ist nach Injection in die Schenkelmuskulatur nicht nur makroskopisch sichtbar, sondern auch fühlbar; ganz analog verhielt sich das fertige Theocin mit geschlossenem Imidazolring, während von dem Producte mit noch nicht geschlossenem Imidazolring eine 1%ige Lösung in die Oberschenkelmuskulatur von Fröschen injicirt werden konnte, ohne dass die Muskelstarre darnach eintrat. Die Wiederholung des Versuches an in 0,9%iger Kochsalzlösung zerzupften lebenden Muskelfasern ergab bei der mikroskopischen Untersuchung das Resultat, dass das Product mit offenem

Imidazolring auf das Aussehen der Muskelfasern, insbesondere auf ihre Querstreifung, nicht den mindesten Einfluss hatte, während die Substanz mit geschlossenem Imidazolring, das fertige Theocin, direct windende Contractionen an den lebenden Muskelfasern hervorrief unter Verlust der Querstreifung zu einem grau granulirten Inhalt. Die Beobachtung der so veränderten Muskelfasern im polarisirten Licht bei gekreuzten Nicol'schen Prismen zeigte den geronnenen Inhalt der Muskelfasern im dunklen Gesichtsfeld noch hell leuchtend; die Doppelbrechung des Inhaltes der Muskelfasern wird also durch Coffein und durch Theophyllin nicht vernichtet, sondern nur die Querstreifung. Man könnte vermuthen, die Einwirkung des Coffeins und Theophyllins sei etwa derart, wie wenn man einen doppelbrechenden Krystall zu Mehl zerrieben und den Muskelschlauch damit gefüllt hätte. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn dann dürften die im dunklen Gesichtsfeld bei gekreuzten Nicol'schen Prismen hellen Stellen durch keinerlei Drehung auf dem Objecttisch mehr dunkel werden. Da es durch passende Drehung in die Schwingungsrichtung des Polarisators aber sehr gut gelingt, helle Stellen der coffeinstarren Muskelfasern dunkel zu machen, so folgt, dass die Orientirung des doppelbrechenden Inhaltes der Muskelfasern nicht aufgehoben wird, sondern ihre Erkennung durch den unregelmässig contrahirten Muskelschlauch nur sehr erschwert ist.

Die Wirkung auf das Centralnervensystem und auf das Herz tritt ebenfalls erst nach Schliessung des Imidazolringes ein; sehr bequem lässt sich dies an Fischen demonstrieren. Bereits 1 Minute nach dem Einsetzen von Rothaugenfischen (*Leuciscus rutilus*) in 0,1 %iger Theophyllinlösung beginnt der Fisch umzufallen, richtet sich aber wieder auf; sehr bald wird dieses Umfallen häufiger, so dass er nach etwa 7 Minuten sich fast anhaltend überschlug; dabei waren in deutlichem Unterschied zum Coffein (ebenfalls 0,1 %ige Lösung) die krampfartigen Erregungssymptome beim Theophyllin nur gerade zu erkennen, während sie beim Coffein in Zuckungen und Krampfanfällen sich sehr deutlich manifestirten. Bei dem Coffeinfisch sistirte bereits 6 Minuten nach dem Einsetzen die Athmung. Beide Fische wurden nach  $7\frac{1}{2}$  Minuten in frisches Wasser zurückversetzt, worin sich der Theophyllinfisch von selbst binnen Kurzem erholte, während der Coffeinfisch trotz künstlicher Respiration mit selbst stundenlang fortgesetzter Berieselung seiner Kiemen mit frischem Wasser vermittelt eines in's Maul eingeführten dünnen

Gummischlauches bei schon vorher erheblich geschwächtem Blutkreislauf zu Grunde ging. Bei etwas längerem Verweilen in der Theocinlösung erleidet der Fisch dieselben irreparablen Veränderungen wie der Coffeinfisch. Dagegen waren Lösungen des Productes mit noch nicht geschlossenem Imidazolring, ebenfalls in der Stärke von 0,1 %, selbst bei stundenlanger Einwirkung ohne schädigenden Einfluss auf Fische. Auch nach dem Zurückversetzen in reines Wasser traten keine schädlichen Nachwirkungen auf. — Vergleichende Versuche mit Coffein und Theophyllin am künstlich durchbluteten isolirten Froschherzen mit Messung der Arbeitsleistung zeigten, dass die Erhöhung der absoluten Kraft des Herzmuskels und des Pulsvolumens, wie sie nach geringen Coffeinzusätzen zum Durchströmungsblut constatirt wurde, beim Theophyllin ausbleibt, ebenso wie beim Theobromin. Auf Grund dieses pharmakologischen Befundes wird man daher das Theophyllin in denjenigen Zuständen, wo Coffein therapeutisch zur Aufbesserung der Herzthätigkeit versucht wird, nicht als Ersatzmittel für Coffein ansehen dürfen, da es voraussichtlich versagen wird.

Ausser an Kaltblütern lässt sich der Unterschied zwischen offenem und geschlossenem Imidazolring auch an Warmblütern demonstrieren. So fehlt z. B. die therapeutisch werthvollste, nämlich die diuretische Wirkung bei dem Producte mit ungeschlossenem Imidazolring gänzlich; ein günstiges Demonstrationsobject hierfür sind männliche Tauben. 0,1 g des Productes mit ungeschlossenem Ring mit 5 ccm Wasser in den Kropf der Taube injicirt, ruft nicht häufigere Entleerungen hervor als zuvor. Gibt man dagegen dieselbe Menge fertigen Theocins, so erfolgt etwa 8 Minuten nach der Injection eine auf der Akme der Wirkung bald alle 2—3 Minuten sich einstellende Harnentleerung, wobei die kreidig weisse Färbung des Harns durch Urate immer heller wird, so dass der Harn bald ganz durchsichtig wird. Die Fristen zwischen den einzelnen Entleerungen beginnen erst ungefähr eine Stunde nach Beginn der Diurese von 3 auf 7 Minuten zu wachsen, und mit dem Nachlass der Diurese wird der Harn auch wieder weniger durchsichtig.

Für den Nachweis der krampferregenden Wirkungen auf das Centralnervensystem der verschiedenen Purinbasen ist eine besonders geeignete Thierspecies die Katze, da bei ihr individuell eine grössere Gleichmässigkeit der Reaction als bei Hunden oder Kaninchen vorhanden ist und ausserdem die Intensitätsunterschiede zwischen den

einzelnen Purinbasen und den verschieden grossen Dosen sich sehr deutlich zu erkennen geben.

Ich ermittelte bei der Eingabe per os als Dosis letalis 0,1 g Coffein und ebenso 0,1 g Theophyllin pro Kilo Katze; vom Theobromin betrug sie hingegen in der Form des Agurins, d. i. des Doppelsalzes von Theobromin-Natrium mit Natriumacetat, 0,18 g Theobromin pro Kilo Katze. Für Paraxanthin fand ich ebenfalls 0,18 g pro Kilo, mit etwas Ammoniak gelöst in den Magen gegeben, bei der Katze tödtlich. An dieser grösseren, minimal tödtlichen Dosis des Theobromins dürfte vor Allem dessen von v. Schroeder bereits betonte geringere krampferregende Wirkung Schuld sein. Erwähnt sei, dass ich sowohl bei Coffein wie beim Theophyllin bei directer Injection in die Vene meist etwas grössere Dosen als 0,1 g pro Kilo tödtlich fand. Vielleicht erklärt sich dieses scheinbar paradoxe Resultat ähnlich wie beim Natriumchlorat aus der starken diuretischen Wirksamkeit. Die directe Injection in das Blut bewirkte höheren Gehalt als bei Resorption vom Magen aus, und eine promptere Diurese befördert einen erheblichen Theil des injicirten Giftes sofort aus dem Organismus wieder hinaus. Dank der prompten Diurese wirken derartige Substanzen zum Theil als Antidote gegen sich selbst.

Vermindert man durch die Combination mit 0,5 g Hedonal (Methylpropylcarbinolurethan) pro Katze die krampferregenden Wirkungen von Coffein und Theophyllin, so wurden die Krämpfe zwar nicht gänzlich unterdrückt, aber sehr in ihrer Heftigkeit eingeschränkt, und die Katzen hatten sich am folgenden Morgen von der sonst tödtlichen Coffein- oder Theophyllindosis vollständig erholt. Dieser Antagonismus entspricht dem bekannten zwischen Strychnin und Chloralhydrat. Die Dauer des Hedonalschlafes war durch die beiden erregenden Purinbasen gegenüber einem Controlthier mit nur 0,5 g Hedonal allein verkürzt.

Im stärksten Contrast zu dem Theophyllin mit geschlossenem Imidazolring steht wiederum in diesen Katzenversuchen dessen Vorstufe mit noch offenem Imidazolring, denn von letzterer wurden vollkommen symptomlos nicht nur 0,1 g, sondern 0,2 g, 0,4 g und schliesslich 0,6 g pro Kilo, das Maximum der einer Katze in Lösung in den Magen beibringbaren Menge, vertragen.

Ueber die therapeutisch werthvollste, die diuretische Wirkung des Theophyllins hat, wie oben erwähnt, Ach bereits im Schmiedeburg'schen Laboratorium ausschliesslich an Kaninchen experimentirt.

Nachdem v. Schroeder in seiner zweiten Coffeinarbeit (Archiv f. exp. Path. Bd. 24 S. 98) den nur sehr geringen Einfluss betont hatte, welchen Coffein auf die Diurese beim Hund ausübt, erschien mir die Wirksamkeit des Theophyllins auf die Hundeniere von besonderem Interesse, insofern deren Eintritt bei dem Hund auch im klinischen Versuch selbst in den Fällen noch eine Wirkung erhoffen liess, wo Coffein bei Kranken als harntreibendes Mittel versagte.

Zu allen Diureseversuchen am Hund diente dieselbe Pinscherhündin; nach jeder Katheterisirung bekam sie das dem erhaltenen Harnvolum gleiche Volum Milch zu trinken, analog dem in den später mitzutheilenden Diureseversuchen am gesunden Menschen eingehaltenen Nachtrinken von Wasser.

#### Coffein-Diurese am Hund.

Zeit h , h ,	t ,	v ccm	v/t ccm	$\Delta^1$ ° C.	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
9 25 — 10 55	90	24	0,266	3,12	230	717	0,832	0,00116
0,5 g Coffein per os								
10 55 — 12 25	90	65	0,72	1,12	552	613	0,81	0,00131
12 25 — 2 25	120	30	0,25	2,01	432	868	0,502	0,000679
2 25 — 4 25	120	52	0,434	1,15	679	780	0,498	0,00064
4 25 — 5 55	90	13	0,144	2,44	369	900	0,352	0,000392

#### Theobromin-Diurese am Hund.

Zeit h , h ,	t ,	v ccm	v/t ccm	$\Delta^1$ ° C.	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
10 55 — 12 25	90	17	0,189	1,93	356	687	0,366	0,00053
0,83 g Agurin = 0,5 g Theobromin								
12 25 — 2 25	120	74	0,616	0,81	790	640	0,5	0,00078
2 25 — 4 25	120	50	0,416	0,66	1830	1208	0,274	0,0000228
4 25 — 5 55	90	64	0,71	0,41	3070	1259	0,292	0,0000232
5 55 — 8 30 des nächsten Morgens	875	116	0,136	0,81	800	1048	0,174	0,000166

In diesen an derselben Hündin angestellten Versuchen zeigte nach Ausweis der Protokolle und der daraus construirten Diagramme das Theocin entschieden die stärkste Wirkung.

1) Die Bedeutung der Columnen für  $\Delta$ ,  $\Omega$ ,  $\Delta \times \Omega$ ,  $\Delta \times v/t$  und  $v/t \times \Omega$  wird später bei Besprechung der Salzausscheidung erklärt.

## Theocin-Diurese am Hund.

Zeit		t	v	v/t	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h	h	'	ccm	ccm	° C.				
8 00	— 9 30	90	18	0,2	2,99	323	965	0,598	0,00062
0,5 g Theocin									
9 30	— 11 15	105	106	1,01	0,82	746	612	0,828	0,00135
11 15	— 12 30	75	86	1,15	0,49	1620	794	0,562	0,000708
12 30	— 2 45	135	116	0,86	0,47	2130	1000	0,404	0,00047
2 45	— 4 45	120	106	0,88	0,47	1527	739	0,415	0,000578
4 45	— 6 00	75	100	1,33	0,39	1774	692	0,52	0,00075
6 00	— 9 00	900	130	0,144	2,14	590	1260	0,309	0,000245
des nächsten Morgens									

Zur Messung und Vergleichung der diuretischen Kraft verschiedener harntreibender Mittel hat v. Schroeder den „diuretischen Effect“ benutzt; als solchen bezeichnet er den in Procenten des Körpergewichtes berechneten Ueberschuss über die nach der Norm erwartete Harnmenge.

Wer Diureseversuche vergleichend an Thieren öfters angestellt hat, wird erfahren haben, dass wegen des durch die Fütterung bedingten ungleichen Wasservorrathes der Thiere Versuche, die mit dem gleichen Diureticum und in den Dosen pro Kilo Körpergewicht vollkommen identisch arrangirt sind, doch nicht zum gleichen Effect führen. Ich verglich daher nicht die „diuretischen Effecte“ im Sinne v. Schroeder's mit einander, sondern stellte durch Katheterisiren vor der Eingabe des Diureticums die Secretionsgeschwindigkeit pro Minute als durchschnittliches Mittel der Beobachtungszeit fest, um sie mit der Minutengeschwindigkeit unter dem Einflusse des Diureticums zu vergleichen.

Da der Endzweck dieser Thierversuche doch schliesslich die Verwendung am Menschen ist, so bemühte ich mich, die vergleichende Prüfung der Diuretica am Gesunden auszuarbeiten.

Bei dem geringen Vorrath von Flüssigkeit, den ein Gesunder im Gegensatz zu einem Wasserstüchtigen aus seinem Organismus nur abgeben kann, kommt es bei vermehrter Wasserabgabe, sei es durch Haut und Lungen wie bei starken Muskelleistungen, sei es durch den Darm wie bei Diarrhöen, sehr bald zu einem Deficit, dem die Niere durch Bildung eines concentrirteren Harnes als gewöhnlich möglichst entgegenzuwirken sucht. Ebenso tritt beim gesunden, nicht wasserstüchtigen Individuum auf die kurze anfängliche, unter dem Einflusse des Diureticums begangene Wasserverschwendung eines



verdünnten Harns ziemlich bald wieder eine Oeconomie in der Wasserausscheidung ein, welche die noch fortwirkende Tendenz des Diureticums so gut wie unkenntlich machen kann. Das eine Regulirung der Wasserbilanz bezweckende Durstgefühl macht sich aber bei solchen Diureseversuchen keineswegs subjectiv so auffällig bemerkbar wie bei Muskelanstrengungen oder bei Diarrhöen. Für die correcte Durchführung eines Diureseversuches am Gesunden ist es daher unerlässlich, dass der Dispositionsfonds des Organismus an Wasser während des Versuches möglichst constant erhalten wird. Dass man ohne diese Vorsichtsmaassregel selbst solch starke diuretische Wirkungen wie die des Theophyllins bei dem Versuch am gesunden Menschen beinahe übersehen könnte, zeigt der zu Fig. 21 gehörige Theocinversuch, in welchem absichtlich kein Wasser nachgetrunken wurde. Die hierbei auftretende Vermehrung der Wasserausscheidung war so gering, dass man unter solchen Versuchsbedingungen unmöglich ein solch starkes Diureticum wie das Theocin richtig beurtheilen kann. Zur Constanterhaltung des Wasservorrathes trank ich jede Stunde genau ebensoviel Wasser nach, als ich Harn während der jüngst vergangenen Stunde entleert hatte. Für eine tägliche Harnmenge von 1500—1800 ccm berechnet sich für eine Minute als mittlere Secretionsgeschwindigkeit 1,04 bis 1,25 ccm. Eine einstündige Beobachtung vor der Einnahme des auf seine diuretische Wirksamkeit zu prüfenden Mittels genügt, um uns unter Zugrundelegung der ebengenannten Secretionswerthe darüber zu orientiren, ob der Antrieb zur Harnsecretion sich erheblich über oder unter dem normalen Mittelwerth befindet.

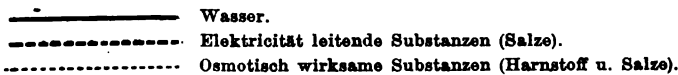


Fig. 1. Zeichenerklärung.

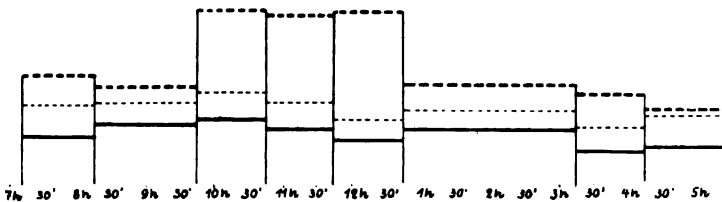


Fig. 2. 1. Normalversuch.

Um die Schwankungen der Harnabsonderung kennen zu lernen, wie sie in einem durch ein Diureticum nicht beeinflussten Versuche vorkommen, gebe ich nachstehendes Protokoll; bei fast allen Diureseversuchen waren als Frühstück drei Tassen eines absichtlich nicht starken Thees mit Milch und Brödchen genommen worden.

## 1. Normalversuch.

Zeit	$t =$ Dauer in Min.	$v =$ Harn- menge in ccm	$v/t =$ Minuten- geschwin- digkeit der Harn- absonde- rung in ccm	$\Delta^1) =$ Gefrier- punkt der Harn- probe ° C.	$\Omega =$ Elektr. Leitfähig- keits- wider- stand der Harnprobe Ohm	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h /	h /							
7 10 — 8 15	65	80	1,23	1,78	377	651	2,1	0,00826
8 00 — 8 15	Frühstück mit 540 ccm Flüssigkeitsvolum							
8 15 — 9 45	90	138	1,533	1,41	424	597	2,16	0,00862
9 50	138 ccm Wasser nachgetrunken							
9 45 — 10 45	60	100	1,66	1,45	377	546	2,41	0,00441
10 55	100 ccm Wasser nachgetrunken							
10 45 — 11 45	60	87	1,45	1,49	384	572	2,16	0,00878
	87 ccm Wasser nachgetrunken							
11 45 — 12 45	60	69	1,15	1,45	400	580	1,67	0,00288
1 00	Mittagessen mit 250 ccm Bier							
12 45 — 3 15	150	212	1,413	1,39	424	589	1,965	0,00834
	212 ccm Wasser nachgetrunken							
3 15 — 4 15	60	52	0,866	1,72	431	741	1,49	0,00201
	52 ccm Wasser nachgetrunken							
4 15 — 6 30	135	132	0,978	1,80	384	691	1,76	0,00255



Fig. 3. 2. Normalversuch.

Noch zweckmässiger erwies es sich mir in späteren Versuchen, den Thee des Frühstücks durch das gleiche Volumen Milch zu ersetzen, denn ein nicht ganz schwacher Thee oder gar Kaffee wirken manchmal schon bis zu einem solchen Grade diuretisch, dass bei Einnahme von Substanzen mit nur schwach harntreibender Kraft

1) Die Bedeutung der Columnen für  $\Delta$ ,  $\Omega$  u. s. w. wird bei Besprechung der Salzausscheidung S. 16 erklärt.

diese grösser erscheinen könnte, als sie wirklich ist. Ersetzt man den in seiner Stärke wechselnden Theeaufguss durch warme Milch, so lässt sich die Vorbedingung möglichster Gleichmässigkeit der Minutengeschwindigkeit noch gleichmässiger und sicherer erfüllen, wie die beiden folgenden Normalbeobachtungen illustrieren.

## 2. Normalversuch mit 350 ccm Milch zum Frühstück.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h /	h /	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
6 45 —	7 45	60	60	1,0	1,61	347	558	1,61	0,00288
7 30		Frühstück							
7 45 —	8 45	60	56	0,93	1,73	327	565	1,61	0,00252
8 45 —	9 45	60	82	1,36	1,79	297	531	2,43	0,00457
9 45 —	10 45	60	80	1,33	1,75	302	528	2,32	0,00441
10 45 —	11 45	60	92	1,53	1,60	340	544	2,44	0,00450
11 45 —	12 45	60	58	0,96	1,63	370	603	1,56	0,00260
12 45 —	1 45	60	68	1,13	1,34	482	646	1,51	0,00234
1 00		Mittagessen							
1 45 —	2 45	60	56	0,93	1,51	474	715	1,402	0,00196
2 45 —	3 45	60	92	1,53	1,60	409	655	2,44	0,00374
3 45 —	4 45	60	102	1,7	1,69	—	—	2,87	—

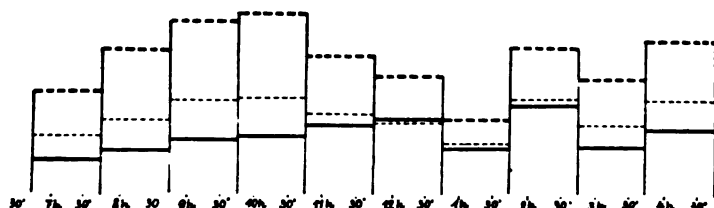


Fig. 4. 3. Normalversuch.

## 3. Normalversuch mit 350 ccm Milch zum Frühstück.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h /	h /	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
6 45 —	7 45	60	56	0,93	1,64	340	557	1,525	0,00274
7 30		Frühstück							
7 45 —	8 45	60	68	1,13	1,75	339	594	1,98	0,00383
8 45 —	9 45	60	88	1,46	1,71	316	540	2,5	0,00462
9 45 —	10 45	60	94	1,56	1,65	324	535	2,57	0,00481
10 45 —	11 45	60	110	1,83	1,18	500	590	2,16	0,00366
11 45 —	12 45	60	118	1,96	1,0	630	630	1,96	0,00311
12 45 —	1 45	60	72	1,2	1,13	620	700	1,355	0,001935
1 00		Mittagessen							
1 45 —	2 45	60	142	2,36	1,07	606	649	2,52	0,00389
2 45 —	3 45	60	74	1,23	1,50	403	605	1,84	0,00305
3 45 —	4 45	60	104	1,73	1,47	359	527	2,54	0,0041

Aus vorstehenden Normalversuchen erkennt man, dass gewisse Schwankungen in der Minutengeschwindigkeit (0,93—2,36 ccm) als unvermeidlich während einer über zehn Stunden sich erstreckenden Beobachtungsdauer mit in den Kauf genommen werden müssen.

Vergleichen wir jetzt mit diesen geringfügigen Schwankungen die Aenderungen der Secretionsgeschwindigkeit, welche Coffein, Theobromin (in der Form des Agurins) und Theophyllin nach Aufnahme in gelöster Form in den Magen bewirken.

**Coffeinversuch.** (Illustriert durch Fig. 5.)

Zeit h ' h '	t '	Harnmenge cm	Minuten- geschwindigkeit ccm
7 25 — 9 25	120	182	1,52
9 25 — 10 25	60	102	1,7
10 40	0,5 g Coffein eingenommen, gelöst in 102 ccm Wasser.		
10 25 — 11 25	60	198	3,3
	198 ccm Wasser nachgetrunken		
11 25 — 12 25	60	236	3,93
	236 ccm Wasser nachgetrunken		
12 25 — 1 25	60	162	2,7
	Mittagessen mit weit über 162 ccm betragender Flüssigkeitsaufnahme		
1 25 — 2 42	77	178	2,31
	178 ccm Wasser nachgetrunken		
2 42 — 3 52	70	250	3,57
	250 ccm Wasser nachgetrunken		
3 52 — 5 22	90	412	4,58
	412 ccm Wasser nachgetrunken		
5 22 — 6 12	50	358	7,16
	358 ccm Wasser nachgetrunken		
6 12 — 8 00	108	520	4,81
	520 ccm Wasser nachgetrunken zum Abendessen.		
8 00 — 11 00	180	254	1,41

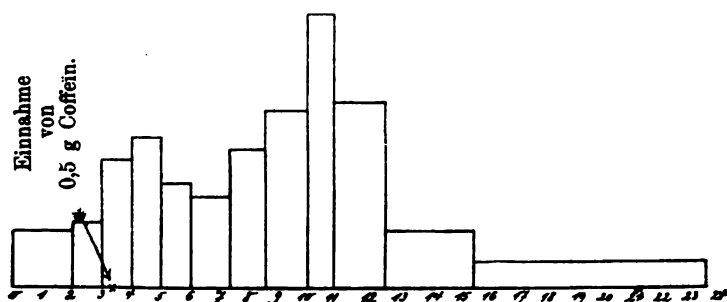


Fig. 5. Coffeinversuch.

**Theobrominversuch.** (Illustriert durch Fig. 6.)

Zeit h ' h '	t ,	Harnmenge ccm	Minuten- geschwindigkeit ccm
7 30 — 9 25	115	166	1,44
9 25 — 10 53	88	164	1,862
10 53 — 11 33	40	68	1,7
11 35	0,833 g Agurin = 0,5 g Theobromin in 232 ccm Wasser getrunken		
11 33 — 12 25			
	52	212	4,08
	212 ccm Wasser nachgetrunken		
12 25 — 2 00	95	328	3,45
	Mittagessen über 350 ccm Flüssigkeit		
2 00 — 3 30	90	144	1,6
	144 ccm Wasser nachgetrunken		
3 30 — 5 9	99	100	1,01
	100 ccm Wasser nachgetrunken		
5 9 — 9 20	251	244	0,97

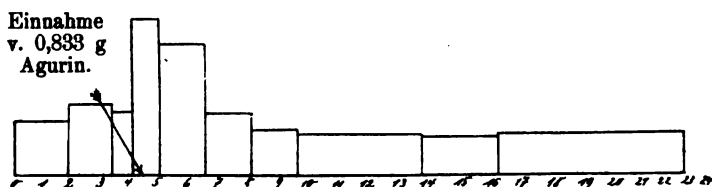


Fig. 6. Theobrominversuch.

**Theophyllinversuch.** (Illustriert durch Fig. 7.)

Zeit h ' h '	t ,	Harnmenge ccm	Minuten- geschwindigkeit ccm
8 30 — 10 30	120	220	1,833
10 45	0,5 g Theophyllin, in 220 ccm Wasser gelöst, ein- genommen		
10 30 — 11 30			
	60	324	5,4
	324 ccm Wasser nachgetrunken		
11 30 — 12 5	35	470	13,42
12 5 — 12 30	25	180	7,2
12 30 — 12 54	24	136	5,67
	650 ccm Wasser nachgetrunken		
12 54 — 1 30	36	365	10,13
	Mittagessen mit mehr als 500 ccm Flüssigkeit		
1 30 — 2 30	60	275	4,58
2 30 — 3 48	78	250	3,20
3 48 — 6 00	132	240	1,82
6 00 — 8 40	160	144	0,9

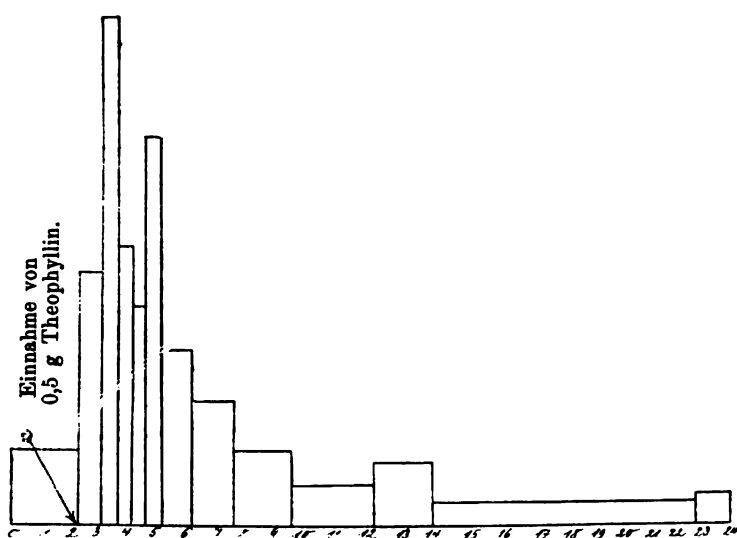


Fig. 7. Theophyllin-Versuch.

Unter den drei Purinbasen steigerte das Theocin die Harnsecretionsgeschwindigkeit beim gesunden Menschen am stärksten; letzteres wird daher für die Entfernung des Wassers aus den serösen Höhlen und den Zellgewebemaschen der Haut bei wasserstüchtigen Patienten den beiden anderen bisher benutzten Diureticis mindestens ebenbürtig sein.

Wir werden uns jedoch mit der Entfernung des Wassers allein bei einem Diureticum nicht zufrieden geben, es kommt auch darauf an, dass es mehr feste Bestandtheile aus dem Blut durch die Nieren ausscheiden lässt.

Für das Coffein hat v. Schroeder bereits am Kaninchen gezeigt, dass besonders die stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harns eine erhebliche Vermehrung erfahren. In der Theorie der Urämie wird die Retention stickstoffhaltiger Ausscheidungsproducte im Organismus als ein höchst gefährliches Symptom angesehen; desshalb ist der v. Schroeder'sche Befund ihrer beschleunigten Ausscheidung nach Coffein therapeutisch sehr wichtig.

Bei der Behandlung des Hydrops mittelst Diureticis muss man sich zuerst die Frage vorlegen: Welche Bestandtheile des Blutes mögen es wohl sein, die das Wasser im Organismus des Wasserstüchtigen aus der Nahrung anziehen und zurückbehalten?

Die dem Gewichte nach am stärksten vertretenen Eiweiss-

körper sind es gewiss nicht, denn die Eiweisskörper in den thierischen Flüssigkeiten üben, wie ich bereits 1891 fand, eine kaum messbare osmotische Wasseranziehung aus. Der Gefrierpunkt einer solchen durch Erhitzen von Eiweiss befreiten Flüssigkeit lag höchstens um  $0,01-0,02^{\circ}\text{C.}$  höher als vor der Entfernung des Eiweisses; die Ursache hiervon ist das ausserordentlich hohe Moleculargewicht der Eiweisskörper. Die sonstigen organischen Bestandtheile des Blutplasmas haben theils ebenfalls ziemlich hohe Moleculargewichte, wie Zucker, Lecithin, und kommen ferner in solch geringfügigen Mengen darin vor (Zucker zu  $0,05\%$ , Harnstoff zu  $0,03\%$ ), dass sie für die osmotische Bindung des Wassers fast belanglos sind. Es bleiben dann nur die anorganischen Bestandtheile der Trockensubstanz, also die Salze, übrig, von denen an erster Stelle Kochsalz und Natriumbicarbonat zu nennen sind. Die osmotische Concentration, auf welche das Blut sich nach vorübergehenden experimentellen Störungen binnen kurzer Zeit stets wieder einstellt, ist identisch mit derjenigen einer  $0,91\%$  igen Kochsalzlösung (Gefrierpunkt  $-0,56^{\circ}\text{C.}$ ). Die Salze des Blutes binden demnach ungefähr das Hundertfache ihres eigenen Gewichtes an Wasser im Blutplasma. Dass dieselbe Gesetzmässigkeit auch bei dem pathologischen Zustande der Hydrämie gilt, kann man schon aus den Analysen des Blutes Hydrämischer von C. Schmidt erkennen; Hoppe-Seyler resumirt sie mit den Worten: „Wird bei Erkrankung der Nieren Albumin im Harn ausgeschieden, so verarmt das Blut an Albumin und in Folge oder neben dieser Hydrämie erscheint allgemeine Wassersucht, während der Procentgehalt des Blutes an Salzen ungeändert bleibt oder wenig steigt.“

Auch diese Thatsache aus der Pathologie zeigt uns, dass den Eiweisskörpern bei der Bindung des Wassers im Blute keine nennenswerthe Rolle zufällt, sondern hauptsächlich den Salzen; der Gefrierpunkt des Blutes wird bei hydropischen Patienten gleich oder eher noch ein wenig tiefer unter Null liegen als bei Gesunden.

Es ist leicht einzusehen, dass unter solchen Umständen die Entfernung bloss von Wasser und auch von stickstoffhaltigem Material, wenn überhaupt die Wasserentfernung in erheblichem Maasse durch das Diureticum zu erzwingen wäre, nur einen sehr vorübergehenden Nutzen hätte, denn die concentrirten Salze des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten würden bei der nächsten Aufnahme von Nahrung und Getränk das durch das Diureticum ausgetriebene Wasser wieder

an sich binden. Hat ein Diureticum aber gleichzeitig die Eigenschaft, die Blutsalze vermehrt zur Ausscheidung zu bringen, so wird in dem pathologischen Zustande der Wassersucht das Uebel gewissermaassen an der Wurzel angegriffen. Mit jedem Gramm hinausbeförderter Blutsalze wird die 100—110fache Gewichtsmenge Wasser aus dem Organismus mobil gemacht. Zu einer neuerlichen Wasseransammlung ist nach Beendigung der Diurese so lange keine Ursache vorhanden, bis der kranke Organismus wieder so viel Salze retinirt hat, dass sie quasi secundär das für die Einstellung des Blutgefrierpunktes erforderliche Wasser osmotisch festhalten und dadurch von Neuem wieder das klinische Symptom der Wassersucht bedingen.

Für das Coffein hat Katsuyama im Jahre 1899 durch Versuche an hungernden Kaninchen bewiesen, dass nach Eingabe von Theein die Ausscheidung der Harnalkalien ganz erheblich gesteigert wurde, und zwar erfuhr die Ausscheidung des Natriums eine bedeutende Zunahme (auf das Vierfache und noch mehr), während die des Kaliums nur geringfügig, manchmal nicht einmal nennenswerth war.

Weitere Schlüsse hat Katsuyama aus seinen für die Therapie der Wassersucht, wie mir scheint, sehr wichtigen Befunden jedoch nicht gezogen.

Für die Verwendung des Theocins als Diureticum beim Menschen erschien mir nach dem oben Gesagten nicht allein die Wasserausscheidung, sondern auch die Ausscheidung der festen Bestandtheile, insbesondere die der Salze, von Wichtigkeit. Da die Secretionsgeschwindigkeit der in einer Minute producirt Harnmenge aus dem in jeder Stunde entleerten Quantum berechnet wurde, war dieselbe Zeiteinheit auch für die ausgeschiedenen festen Bestandtheile jeder Harnprobe zu Grunde zu legen. Da es aber analytisch unausführbar war, alle in Betracht zu ziehenden Einzelbestandtheile in jeder meist dazu nicht einmal ausreichenden Harnprobe zu bestimmen, musste ein mehr summarisches Verfahren eingeschlagen werden, wozu die physikalisch-chemische Untersuchung des Harns eine sehr dankenswerthe Handhabe bot.

Durch die Bestimmung des Gefrierpunktes jeder Harnprobe erfuhr ich zunächst die Gesammtheit sowohl der zu Ionen dissociirten Moleküle (d. i. der Salze) als auch der nicht dissociirten Moleküle und der nicht dissociirbaren, wie Harnstoff; durch die Messung der elektrischen Leitfähigkeit bei 25° C. erfuhr ich den Ionengehalt der Harnprobe. Bei der oben aus einander gesetzten Wichtigkeit der



Salze für die Wasserbindung im Blut genügt die Combination von Gefrierpunktserniedrigung und Leitfähigkeitsmessung zur Orientirung über das Verhältniss, in welchem die Nichtelektrolyten des Harns (Harnstoff) mit den Elektrolyten (Salze) des Harns gemischt sind.

Für die Darstellung des Ausscheidungsvorganges in Diagrammen liefert uns die Beobachtung folgende Daten:

1. Als Abscisse die in Minuten gezählte Dauer der Beobachtungszeit „ $t$ “;
2. das Harnvolum „ $v$ “, welches in  $t$  Minuten producirt wurde;
3.  $\Delta$ , die Gefrierpunktserniedrigung, gibt die Gesamtzahl der osmotisch wirksamen Bestandtheile;
4.  $\Omega$ , der elektrische Leitfähigkeitswiderstand des Harns; er ist um so grösser, je weniger Ionen, aus den dissociirten Salzen des Harns stammend, darin ausgeschieden sind.

Die Ordinate  $w$  für die Wasserausscheidung ergibt sich als  $v/t$ . In den Diagrammen durch ausgezogene Horizontallinien markirt.

Die Ordinate  $l$  für die in Lösung befindlichen, pro Minute ausgeschiedenen Bestandtheile ergibt sich als  $\Delta \cdot v/t$ . In den Diagrammen fein punktirt Horizontallinien.

Die Ordinate  $s$  für die Salzionen, welche die elektrische Leitfähigkeit des Harns bedingen, ergibt sich als  $v/(t \cdot \Omega)$ . In den Diagrammen grob punktirt Horizontallinien.

Die Messung der elektrischen Leitfähigkeit der Harnproben wurde in dem U-förmigen Kohlrausch'schen Widerstandsgefäss mit veränderlicher Capacität vorgenommen. Um einen Anhalt für die Grösse der zu messenden Widerstände behufs eines geeigneten Abstandes der verschiebbaren Elektroden zu haben, ist zu berücksichtigen, dass unsere durchschnittliche tägliche Kochsalzausscheidung etwa 15 g in 1500 ccm Harn beträgt; das Kochsalz verlässt unseren Körper als 1 %ige Lösung. Der Abstand der verschiebbaren Elektroden wurde derart gewählt, und bei der Messung aller Harnproben wurde diese Capacität des Kohlrausch'schen Widerstandsgefässes peinlich eingehalten, so dass eine 1 %ige Kochsalzlösung bei 25 ° C. einen Widerstand von 600 Ohm zeigte. Für den Mediciner ist es jedenfalls anschaulicher, die Leitfähigkeit einer Harnprobe mit derjenigen verschieden starker Kochsalzlösungen zu vergleichen, als sie in „specifischer Leitfähigkeit“ auszudrücken. Berücksichtigt man die mit der Verdünnung steigende Dissociation des Kochsalzes, so entspricht eine  $\frac{1}{2}$  %ige Kochsalzlösung nicht 1200, sondern etwas

weniger, nur 1158 Ohm, und eine 0,25 %ige entspricht nicht 2400, sondern nur 2270 Ohm; umgekehrt entspricht eine 2 %ige Kochsalzlösung nicht genau 300 Ohm, sondern etwas mehr (320 Ohm). Dass die Widerstände den Concentrationen nicht genau umgekehrt proportional sind, rührt bekanntlich von dem mit steigender Verdünnung wachsenden Ionenzerfall her. Verdünntere Lösungen leiten relativ stets etwas besser, d. h. ihr Widerstand ist nicht ganz so hoch, wie er sich aus den concentrirteren berechnen würde.

Um zu erkennen, ob und wie sich das gegenseitige Verhältniss der Nichtelektrolyte zu den Elektrolyten in den einzelnen Harnproben im Verlauf der verschiedenen Secretionsperioden ändert, brauchen wir bloss die Gesamtzahl der osmotisch wirksamen Moleküle, welche durch die Gefrierpunktserniedrigung gemessen wird, durch die Zahl der die Elektrizität leitenden Ionen zu dividiren. Nennen wir das Leitvermögen der Harnprobe, welches von der Zahl und der Wanderungsgeschwindigkeit der ausgeschiedenen Ionen abhängt,  $\lambda$ , so charakterisirt der Quotient  $A/\lambda$  das gesuchte Mischungsverhältniss der gesamten osmotisch wirksamen Moleküle. Da die Leitfähigkeit  $\lambda$  dem in Ohm gemessenen Leitfähigkeitswiderstand umgekehrt proportional ist ( $\lambda = 1/\Omega$ ), so ist  $A/\lambda = A \times \Omega$ . Dieses Product würde, wenn die Dissociation nicht wäre, für dieselbe Flüssigkeit, einerlei ob wir sie durch Einengen concentrirter oder durch Wasserzusatz verdünnter machen, immer dasselbe bleiben müssen, denn die Gefrierpunktserniedrigung vertritt in der Rechnung die Angabe des Procentgehaltes; nimmt dieser durch Einengung zu, so muss der elektrische Leitfähigkeitswiderstand  $\Omega$  wegen Vermehrung der leitenden Ionen im Raum entsprechend absinken. Umgekehrt muss bei Verdünnung die Gefrierpunktserniedrigung kleiner werden und die Ohmzahl steigen. — Denkt man sich hingegen einen Theil des Nichtelektrolyten (Harnstoff) entfernt und durch so viel Kochsalz ersetzt, dass wir wieder denselben  $A$ -Werth wie zuvor haben, so ergibt sich durch Messung des elektrischen Leitfähigkeitswiderstandes eine der Vermehrung des Kochsalzes entsprechende Abnahme der Ohmzahl. Dadurch nimmt auch der Werth des Productes  $A \cdot \Omega$  ab.

Wenn daher unter dem Einflusse eines Diureticums relativ mehr Salz wie zuvor ausgeschieden wird, so zeigt sich dies durch Sinken des Werthes  $A \times \Omega$  an. Werden dagegen in einer Secretionsperiode relativ zu den Elektrolyten mehr Nichtelektrolyte ausgeschieden, so steigt in Folge der relativen Verminderung der Ionen der Wider-

stand, die Ohmzahl  $\Omega$  der Flüssigkeit; das Product  $\Delta \cdot \Omega$  wird dadurch auch grösser, und hieraus erkennen wir, dass die Salzausscheidung geringer als zuvor geworden ist.

Betrachten wir, bevor wir auf die Versuche mit den Diureticis eingehen, die drei Normalversuche, so sehen wir, dass ein bis zwei Stunden nach der meist um 8 Uhr erfolgten Aufnahme des Frühstückes die Salzausscheidung im Harn, Columnne  $v/(t \times \Omega)$ , wächst; es tritt zu dieser Zeit der Mageninhalt in den Darm über, wo hauptsächlich die Resorption der im Frühstück aufgenommenen Salze stattfindet. Diese Steigerung währt etwa nur zwei Stunden und geht vor Einnahme des Mittagsmahls (zwischen 1 und 2 Uhr) meist auf die vor Einnahme des Frühstückes beobachtete Ausscheidungsgeschwindigkeit herunter. Später steigt sie wiederum, weil die aus der Mittagsmahlzeit resorbierten Salze ausgeschieden werden. Jedenfalls bilden die Vormittagsstunden direct nach der Einnahme des Diureticums den interessantesten und charakteristischsten Abschnitt bei den Diuresenversuchen.

Die folgenden Versuchstabellen enthalten die zur Construction der Diuresediagramme benutzten Messungen. Das Diagramm eines jeden Versuches ist mit der gleichlautenden Nummer bezeichnet.

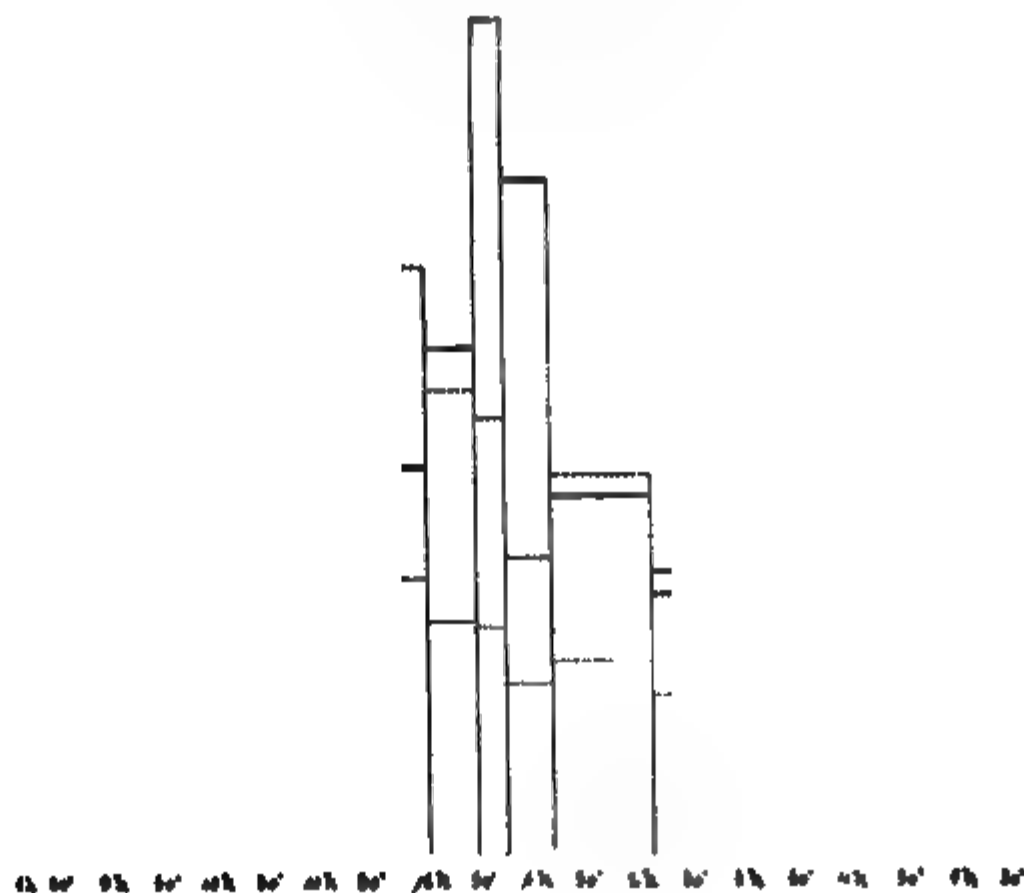


Fig. 8. I. Theocindiurese.

I. Theocindiurese mit Nachtrinken des entleerten Wassers.

Zeit		t	v	v/t	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
h	h	min	ccm	ccm	° C.	Ohm			
8 30	—	10 00	152	1,69	-1,43	414	591	2,42	0,004082
10 10	{ 0,5 g Theocin mit 1 Tropfen Ammoniak gelöst in 152 ccm Wasser eingenommen								
10 00	—	11 00	60	285	4,75	1,01	470	4,8	0,01
11 00	—	12 00	60	395	6,583	0,71	540	4,67	0,0108
12 00	—	12 30	30	260	8,66	0,45	1090	3,9	0,00795
12 30	—	12 45	15	215	14,33	0,27	1930	3,87	0,00743
12 45	—	1 10	25	290	11,6	0,25	2250	2,9	0,00516
Mittagessen									
1 10	—	2 10	60	365	6,083	0,54	930	3,28	0,00654
2 10	—	3 00	50	235	4,7	0,57	1060	2,68	0,00444
3 00	—	4 00	60	145	2,42	0,93	640	2,25	0,00378
4 00	—	5 10	70	200	2,86	0,94	660	2,68	0,00433

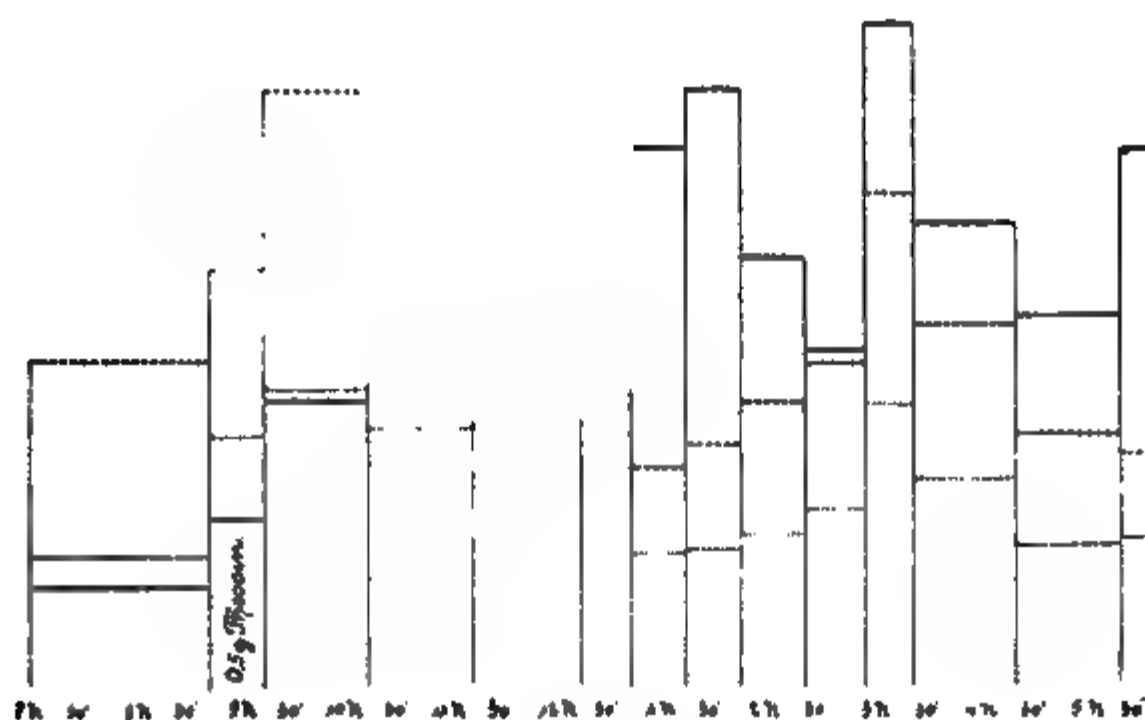


Fig. 9. II. Theocindiurese.

## II. Theocindiurese mit Nachtrinken des entleerten Wassers.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
7 5	— 8 45	100	- 167	1,67	1,88	300	564	2,14	0,00556
8 45	— 9 15	30	86	2,86	1,49	400	596	4,26	0,00715
Gegen 9 00		0,4 g Theocin mit Wasser nachgetrunken							
9 15	— 10 15	60	295	4,92	1,08	484	<del>400</del>	5,06	0,0102
10 15	— 11 15	60	407	6,79	0,65	747	486	4,41	0,00908
11 15	— 12 15	60	1029	17,15	0,87	<del>1450</del>	536	6,35	0,01182
12 15	— 12 45	80	600	20,0	0,27	2137	576	5,4	0,00937
12 45	— 1 15	30	280	9,33	0,25	<del>2464</del>	616	2,33	0,00378
1 15	— 1 45	30	310	10,33	0,23	<del>2444</del>	563	2,38	0,00422
		Mittagessen 310 ccm in Form von Suppe nachgetrunken							
1 45	— 2 28	38	283	7,45	0,36	1500	<del>540</del>	2,68	0,00496
2 28	— 2 54	31	180	5,81	0,53	<del>1040</del>	551	3,08	0,00568
2 54	— 3 20	26	975	14,14	0,34	<del>1000</del>	576	4,9	0,00852
3 20	— 4 20	60	485	8,08	0,45	1287	579	3,64	0,00628
4 20	— 5 20	60	385	6,41	0,40	1444	577	2,56	0,00444
5 20	— 6 20	60	560	9,33	0,28	2257	631	2,61	0,00414
		Nichts mehr nachgetrunken							
6 20	— 8 40	140	285	2,03	0,84	718	603	1,70	0,00283

## III. Theocindiurese mit Nachtrinken von Wasser. (Versuchsperson R. J.)

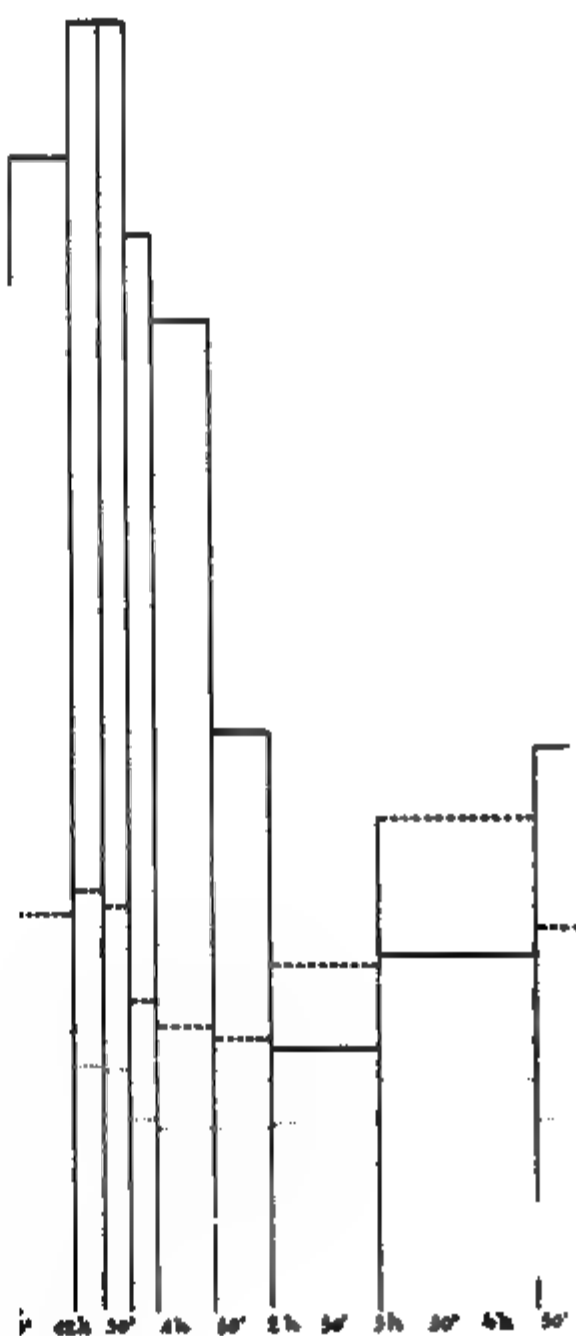


Fig. 10. III. Theocindiuress.

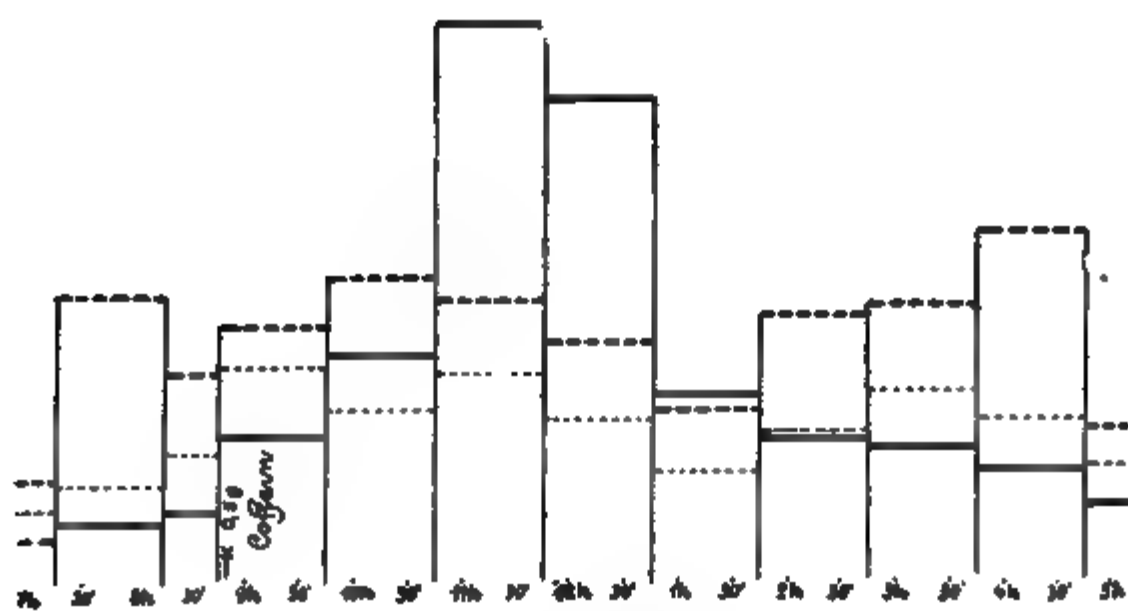


Fig. 11. IV. Coffeindiuress.

## IV. Coffeindiurese mit Nachtrinken von Wasser. (Versuchsperson R. J.)

Zeit		t	v	v/t	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
2 30	— 7 15	285	200	0,7	-1,69	424	716	1,183	0,00165
7 15		Frühstück							
7 15	— 8 15	60	56	0,93	1,71	360	615	1,59	0,00475
8 15	— 8 45	30	33	1,1	1,90	322	612	2,09	0,00342
8 50		0,5 g Coffein							
8 45	— 9 45	60	142	2,36	1,48	354	524	3,49	0,00418
10 00		Butterbrot							
9 45	— 10 45	60	222	3,7	0,76	740	562	2,81	0,005
10 45	— 11 45	60	556	9,26	0,37	1770	655	3,43	0,00464
11 45	— 12 45	60	480	8,0	0,38	2010	664	2,64	0,00398
12 45	— 1 45	60	185	3,08	0,58	1120	650	1,79	0,00278
1 00		Mittagessen							
1 45	— 2 45	60	140	2,33	1,04	534	555	2,42	0,00437
2 45	— 3 45	60	132	2,2	1,42	338	480	3,12	0,00459
3 45	— 4 45	60	110	1,83	1,46	318	464	2,67	0,00575
4 45	— 5 45	60	74	1,23	1,48	337	498	1,82	0,00247

## V. Theobromindiurese mit Nachtrinken von Wasser. (Versuchsperson R. J.)

Zeit		t	v	v/t	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$	
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm				
2 30	—	7 15	285	172	0,60	-1,31	607	795	0,786	0,00099
7 15			Frühstück							
7 15	—	8 15	60	66	1,1	1,73	462	800	1,90	0,00238
8 15	—	8 45	30	26	0,86	1,75	397	695	1,51	0,00441
9 00			0,5 g Theobromin als 0,833 g Agurin							
8 45	—	9 45	60	78	1,3	1,71	334	571	2,22	0,0039
9 45	—	10 45	60	64	1,07	1,70	327	555	1,81	0,00326
10 00			Butterbrot							
10 45	—	11 45	60	50	0,83	1,77	344	609	1,47	0,00241
11 45	—	12 45	60	60	1,0	1,76	339	596	1,76	0,00295
12 45	—	1 45	60	72	1,2	1,71	380	650	2,05	0,00316
1 00			Mittagessen							
1 45	—	2 45	60	70	1,16	1,70	370	629	1,97	0,00315
2 45	—	3 45	60	80	1,33	1,80	307	552	2,4	0,00435
3 45	—	4 45	60	128	2,13	1,62	324	525	3,45	0,00658
4 45	—	5 45	60	66	1,1	1,84	317	583	2,02	0,00347

Uebereinstimmend mit vorstehendem Theobrominversuch hatte auch an anderen gesunden Versuchspersonen Theobromin stets die schwächste diuretische Wirkung. Die Zeit des Eintritts der Theobrominwirkung kann, wie ich es einmal bei einem Coffeinversuche beobachtete, auch später als beim Theocin gewesen sein, so dass sie in der nur die ersten neun Stunden nach der Einnahme umfassenden

Beobachtung nicht zum Vorschein kam. In Anbetracht der oft sehr ausgiebigen Diuresen in pathologischen Fällen muss bei diesen eine bei Gesunden nicht gegebene Vorbedingung vorhanden sein, oder die langsame Resorption der einmaligen Theobromindosis genügt in diesem Versuchsarrangement nicht, sondern es müssen mehrere auf einander folgende Dosen vielleicht genommen werden wie beim klinischen Gebrauch der Theobrominpräparate.

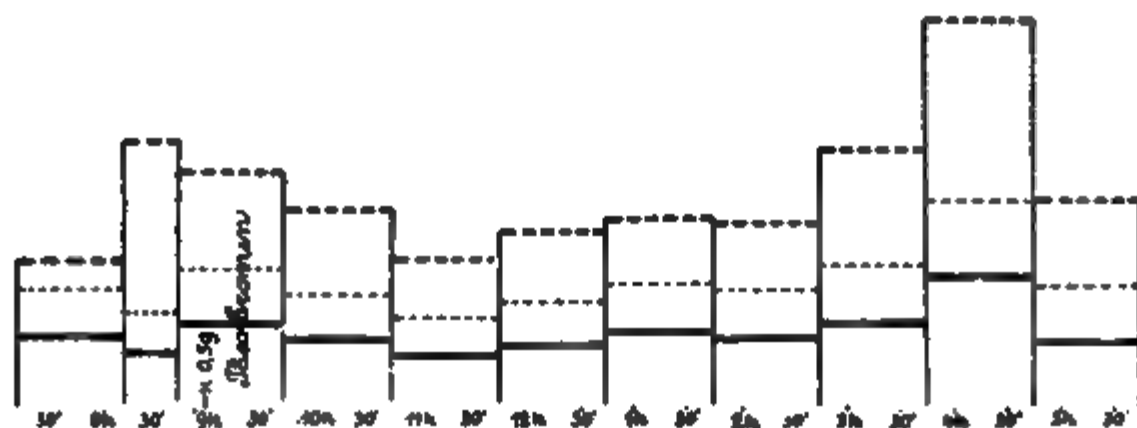


Fig. 12. V. Theobromindiurese.

An diese Versuche mit den einzelnen reinen Purinbasen möchte einen Versuch anschliessen, der die diätetische Bedeutung unseres Thee- resp. Kaffeegenusses zum Frühstück von dem gleichen Gesichtspunkte aus behandelt. Ich trank drei Tassen = 540 ccm besonders starken Thees mit wenig Milch und trank nach jeder Harnentleerung dasselbe Volum Wasser wieder nach, um den Wasservorrath des Organismus gleich zu erhalten.

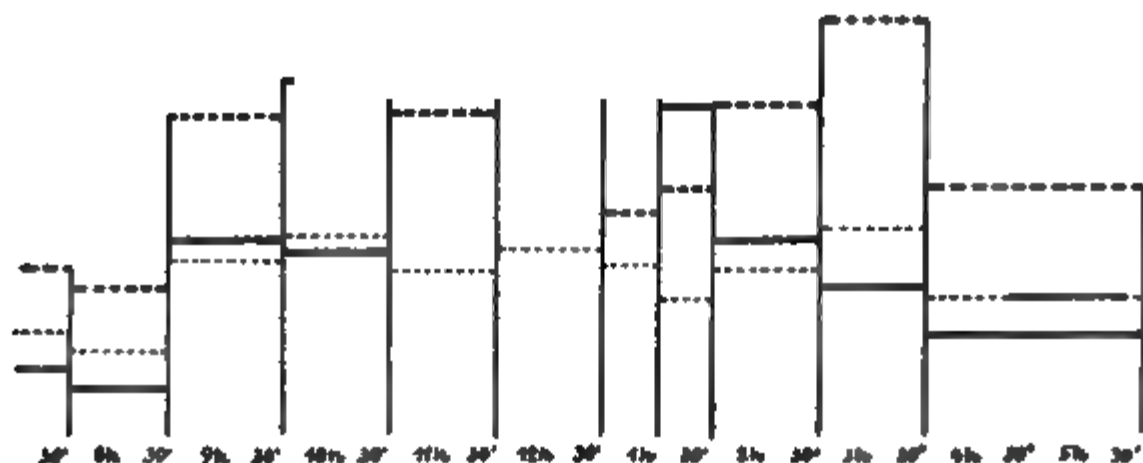


Fig. 13 zu Versuch VI.



## VI.

Zeit h , m	h , m	v ccm	vlt ccm	$\Delta$ ° C.	$\Omega$ Ohm	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times vlt$	$vlt \times \Omega$	
Nachts Morgens		320	382	1,19	-1,58	404	617	1,827	0,00296
2 18 —	7 38	57	50	0,877	1,72	388	572	1,51	0,00284
7 38 —	8 35	540 ccm starker Thee zum Frühstück							
8 00		65	220	3,83	0,91	524	567	3,08	0,00544
8 35 —	9 50	60	190	3,167	1,07	521	557	3,39	0,00607
9 40 —	10 40	60	435	7,25	0,41	1804	525	2,875	0,00556
10 40 —	11 40	60	648	10,8	0,80	1674	505,2	3,24	0,00645
11 40 —	12 40	90	280	9,88	0,27	2418	651	2,95	0,00387
		Mittagessen							
1 10 —	1 40	80	168	5,6	0,42	1290	541	2,35	0,0042
1 40 —	2 40	60	200	3,33	0,85	594	505	2,83	0,00562
2 40 —	3 40	60	152	2,58	1,40	867	500	3,54	0,0071
3 40 —	5 40	120	215	1,79	1,29	420	542	2,81	0,00426

Vorstehendes Protokoll VI zeigt uns, dass der Genuss der Thein enthaltenden Getränke eine diätetische Maassregel ist, die im Stande ist, den Organismus von überschüssigen Salzen, die etwa ihr hundertfaches Gewicht Wasser binden würden, zu befreien.

In der populären Medicin sind Kräuterthees und Holztränke schon seit lange besonders gut accreditirt. Bei dem Mangel besonders

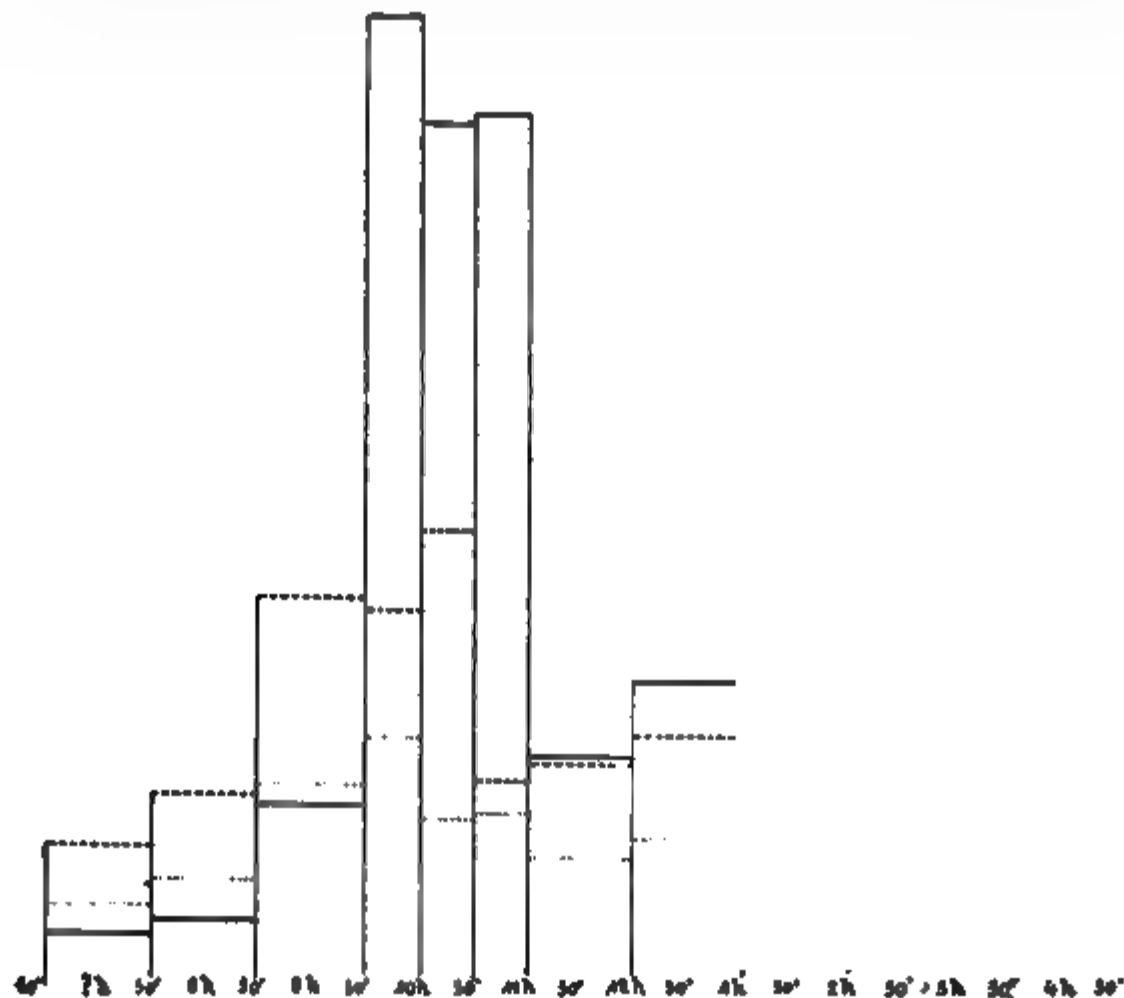


Fig. 14 zu Versuch VII.

wirksamer Bestandtheile glaubt man die Wirkung dieser Trinkcuren lediglich auf die Ausspülung des Organismus durch das vermehrt aufgenommene und ausgeschiedene Wasser zurückzuführen. Es war mir daher interessant, wie die reichliche Aufnahme von Wasser auf die Beschaffenheit des ausgeschiedenen Harns einwirkt, ob speciell die Salzausscheidung dadurch anfangs auch vermehrt wird.

In dem folgenden Versuche (Protokoll VII) trank die Versuchsperson R. J. im Laufe einer Stunde 1500 ccm Brunnenwasser.

# VII.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$	
h	h	'	ccm	ccm	° C.	Ohm				
6 40	—	7 40	60	50	0,83	-1,57	352	552	1,90	0,002365
7 30			Frühstück							
7 40	—	8 40	60	62	1,03	1,74	320	557	1,79	0,00322
9 00	—	10 00	1500 ccm Brunnenwasser getrunken							
8 40	—	9 40	60	180	3,0	1,13	459	519	3,39	0,00654
9 40	—	10 10	30	495	16,5	0,25	2597	649	4,12	0,00636
10 10	—	10 40	30	440	14,66	0,19	4050	770	2,78	0,0077
10 40	—	11 10	30	445	14,83	0,19	4319	820	2,82	0,00844
11 10	—	12 10	60	230	3,83	0,56	1024	574	2,14	0,00374
12 10	—	1 10	60	310	5,16	0,47	1224	576	2,43	0,00421
1 10	—	2 10	60	76	1,26	1,11	519	576	1,4	0,00243
1 00			Mittagessen							
2 10	—	3 10	60	124	2,06	1,16	437	507	2,39	0,00472
3 10	—	4 10	60	166	2,76	1,11	429	476	3,06	0,00644

Aus dem Diagramm Fig. 14 erkennt man deutlich, dass eine über die Norm gesteigerte Ausscheidung gelöster Bestandtheile durch das sehr reichliche Wassertrinken bewirkt wurde; jedoch ist die Vermehrung der Salze nicht so hochgradig gesteigert wie beim Theocin. Auch Coffein (0,5 g) und starker Thee leisten in dieser Beziehung lange nicht so viel wie Theocin.

Die bei den alkoholischen Getränken häufig zu beobachtende diuretische Wirkung habe ich in mehreren an der Versuchsperson R. J. angestellten Versuchen in der gleichen Weise geprüft und habe die in 1,5 Liter Münchener Bieres (Löwenbräu) muthmaasslich enthaltene Alkoholmenge sowohl in der concentrirten Form von Cognac im Laufe einer Stunde trinken lassen als auch in der Form von Löwenbräu und erhielt dabei die folgenden Versuchsprotokolle: Nr. VIII. IX.

**VIII. Diureseversuch nach Einnahme von 350 ccm Milch zum Frühstück mit 150 ccm Cognac.**

Zeit h , h ,	t ,	v ccm	v/t ccm	$\Delta$ ° C.	$\Omega$ Ohm	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
7 45 — 8 45	60	50	0,83	-1,53	358	547	1,27	0,00232
8 45 — 9 45	60	56	0,93	1,71	314	536	1,59	0,00545
8 45 — 9 45	werden 150 ccm Cognac getrunken							
9 45 — 10 45	60	64	1,06	1,61	347	559	1,71	0,00307
10 45 — 11 45	60	72	1,2	1,73	319	551	2,07	0,00376
11 45 — 12 45	60	56	0,93	1,72	308	530	1,60	0,00303
12 45 — 2 45	120	106	0,883	1,71	318	544	1,51	0,00278
2 45 — 3 45	60	82	1,36	1,67	314	524	2,28	0,00436

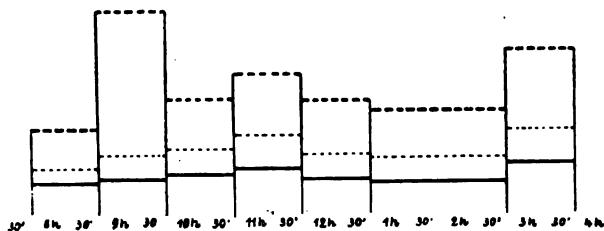


Fig. 15.

In dem folgenden Diureseversuch hatte die Versuchsperson R. J. statt Milch ihren gewohnten Kaffee (300 ccm) zum Frühstück genommen und nahm dann etwa zwei Stunden später die 150 ccm Cognac. Das hierzu gehörige Versuchsprotokoll IX zeigt, dass jetzt die in dem Kaffee vorhandene diuretische Tendenz erst deutlich zur Geltung kommt. Der Alkohol wirkt wie ein Adjuvans zu dem Kaffee.

**IX.**

Zeit h , h ,	t ,	v ccm	v/t ccm	$\Delta$ ° C.	$\Omega$ Ohm	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
6 45 — 7 45	60	52	0,866	-1,64	310	508	1,42	0,0028
7 30	Kaffeefrühstück							
7 45 — 8 45	60	68	1,13	1,62	303	490	1,83	0,00373
8 45 — 9 45	60	116	1,93	1,52	312	474	2,93	0,0062
9 15 — 10 15	werden 150 ccm Cognac getrunken							
9 45 — 10 45	60	540	9,0	0,37	1640	607	3,33	0,0055
10 45 — 11 15	30	340	11,33	0,31	2145	665	3,52	0,00513
11 15 — 12 15	60	495	8,25	0,33	1739	574	2,72	0,00475
12 15 — 1 15	60	335	5,58	0,46	1144	526	2,56	0,00487
1 15 — 2 15	60	175	2,91	0,77	704	542	2,24	0,00414
2 15 — 3 15	60	120	2,0	1,16	406	471	2,32	0,00492
3 15 — 4 15	60	240	4,0	1,12	392	439	4,48	0,01021

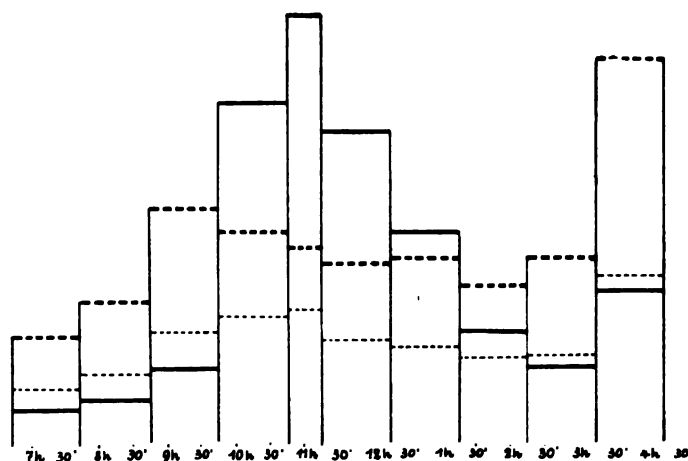


Fig. 16.

Die folgenden drei Versuche über Diurese nach Genuss von 1,5 Liter Münchener Biers zeigen beim Vergleich des Stabes für  $\Delta \times \Omega$ , dass das Verhältniss in der Ausscheidung der Salze gegenüber den Nichtelektrolyten sich so verändert, dass im Gegensatz zur Theophyllindiurese die relative Vermehrung der Salzausscheidung (Elektrolyte) geringer ist als die der Nichtelektrolyte.

### X. Bierdiurese nach gewöhnlichem Kaffeebrühstück.

Zeit h / h /	t '	v ccm	v/t ccm	$\Delta$ ° C.	$\Omega$ Ohm	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
6 40 — 7 40	60	50	0,83	-1,97	315	620	1,64	0,00264
7 30	Frühstück mit 300 ccm Kaffee							
7 40 — 8 40	60	62	1,03	1,93	303	585	1,99	0,00341
8 40 — 9 40	60	134	2,23	1,30	416	541	2,9	0,00536
9 00 — 10 00	werden 1500 ccm Löwenbräu getrunken und ein belegtes Brot dazu gegessen							
9 40 — 10 10	30	405	13,5	0,32	2105	673	4,32	0,00641
10 10 — 10 40	30	530	17,66	0,21	3854	809	3,71	0,00459
10 40 — 11 10	30	625	20,83	0,19	4103	780	3,96	0,00508
11 10 — 11 40	30	485	16,16	0,20	4103	820	3,23	0,00394
11 40 — 12 10	30	390	13,0	0,30	1475	442	3,9	0,00882
12 10 — 12 40	30	225	7,5	0,41	1463	600	3,08	0,0046
12 40 — 1 10	30	285	9,5	0,27	2344	634	2,56	0,00405
1 00	Mittagessen							
1 10 — 2 10	60	210	3,5	0,68	850	577	2,38	0,0040
2 10 — 3 10	60	100	1,66	1,09	483	526	1,815	0,00345

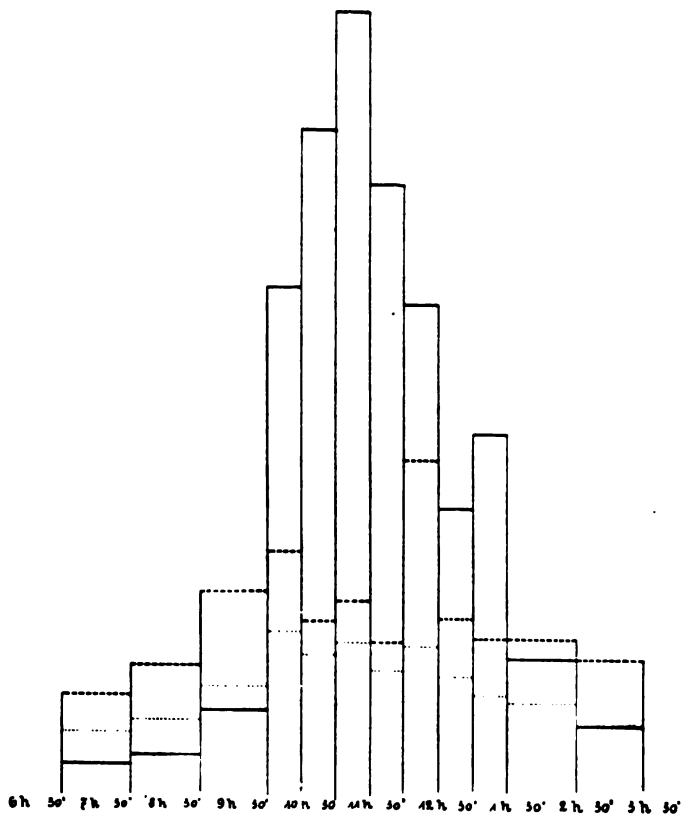
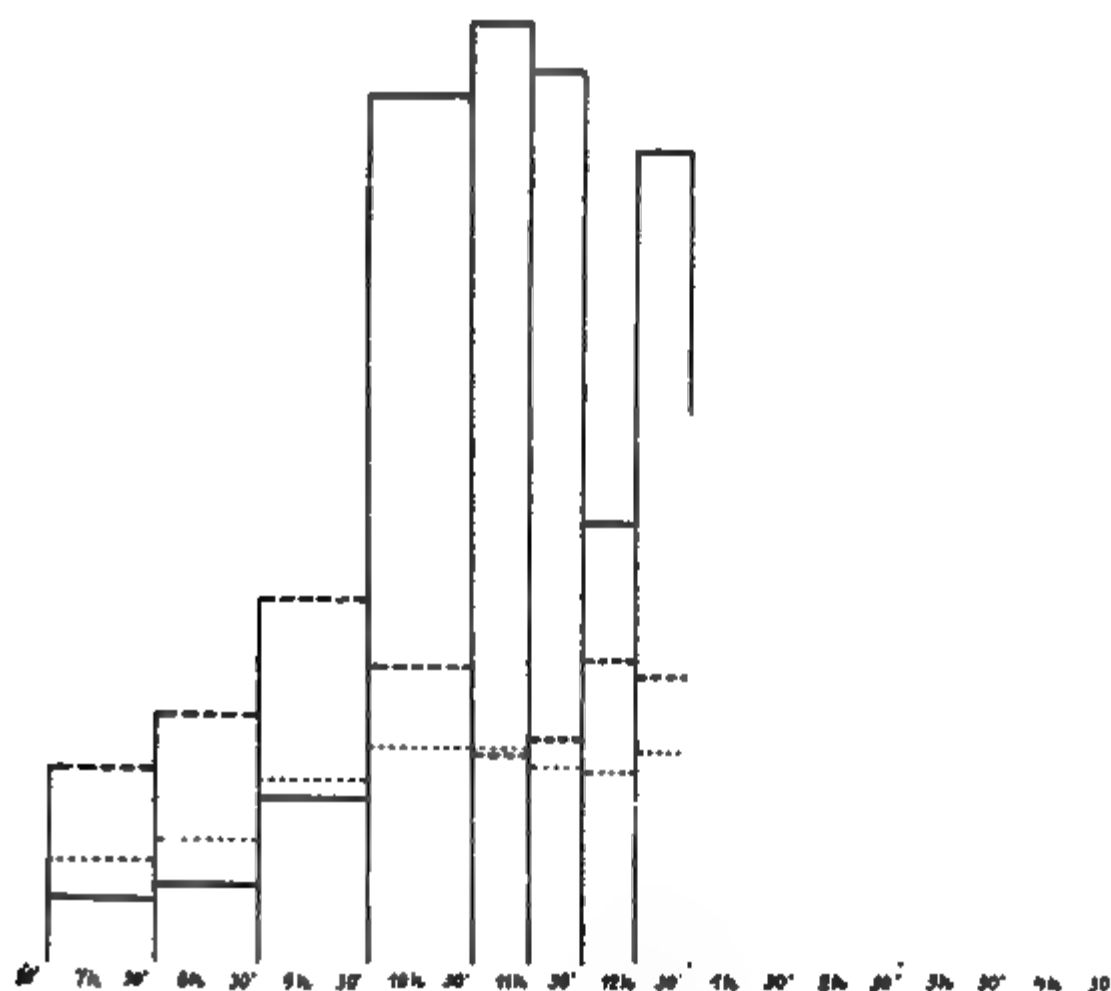


Fig. 17. Bierdiurese.

## XI. Bierdiurese nach Frühstück mit 350 ccm Milch.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$\Omega \times v/t$
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
6 40	— 7 40	60	68	1,13	-1,67	334	558	1,89	0,00836
7 30		Frühstück							
7 40	— 8 40	60	80	1,33	1,64	314	514	2,185	0,00425
8 40	— 9 40	60	170	2,83	1,12	454	508	3,17	0,00625
9 00	— 10 00	werden 1500 ccm Löwenbräu getrunken, ohne etwas dazu zu essen							
9 40	— 10 40	60	890	14,83	0,25	2921	790	3,71	0,00508
10 40	— 11 10	30	480	16,00	0,23	4464	1027	3,68	0,00358
11 10	— 11 40	30	455	15,16	0,22	3975	874	3,34	0,00382
11 40	— 12 10	30	225	7,5	0,44	1461	638	3,33	0,00516
12 10	— 12 40	30	415	13,83	0,26	2831	736	3,6	0,0049
1 00		Mittagessen							
12 40	— 1 40	60	300	5,0	0,42	1500	630	2,1	0,00333
1 40	— 2 40	60	114	1,9	1,24	410	508	2,36	0,00464
2 40	— 3 40	60	142	2,36	1,41	327	460	3,34	0,00723
3 40	— 4 40	60	178	2,96	1,38	320	441	4,18	0,00925



**Fig. 18. Bierdiurese.**

### **XII. Hierauf Urin nach Frühstück mit 540 cem leichten Thees mit Milch.**

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm			
7 15	— 8 45	90	92	1,02	-2,01	324	651	2,055	0,00816
		92 ccm Wasser nachgetrunken							
8 45	— 9 45	60	106	1,766	1,77	319	565	3,125	0,00554
9 50	— 10 55	werden 1500 ccm Löwenbräu getrunken							
9 45	— 10 45	60	318	5,3	0,67	814	545	3,55	0,00652
10 45	— 11 25	40	710	17,75	0,23	3263	750	4,08	0,00544
11 25	— 11 50	25	495	17,4	0,19	4350	826	3,80	0,0040
11 50	— 12 20	30	390	11,0	0,23	3450	793	2,53	0,00319
12 30		werden 390 ccm Wasser nachgetrunken							
12 20	— 1 5	45	268	5,95	0,35	1890	661	2,08	0,00315
		Mittagessen							
1 5	— 2 5	60	118	1,96	0,93	580	599	1,83	0,00389
		400 ccm Wasser nachgetrunken							
2 5	— 3 35	90	185	2,05	1,28	402	514	2,63	0,00511
3 40		300 ccm Wasser nachgetrunken							
3 35	— 5 10	95	168	1,77	1,50	344	510	2,56	0,00514
		168 ccm Wasser nachgetrunken							
5 10	— 6 30	80	64	0,80	1,89	329	622	1,51	0,00243

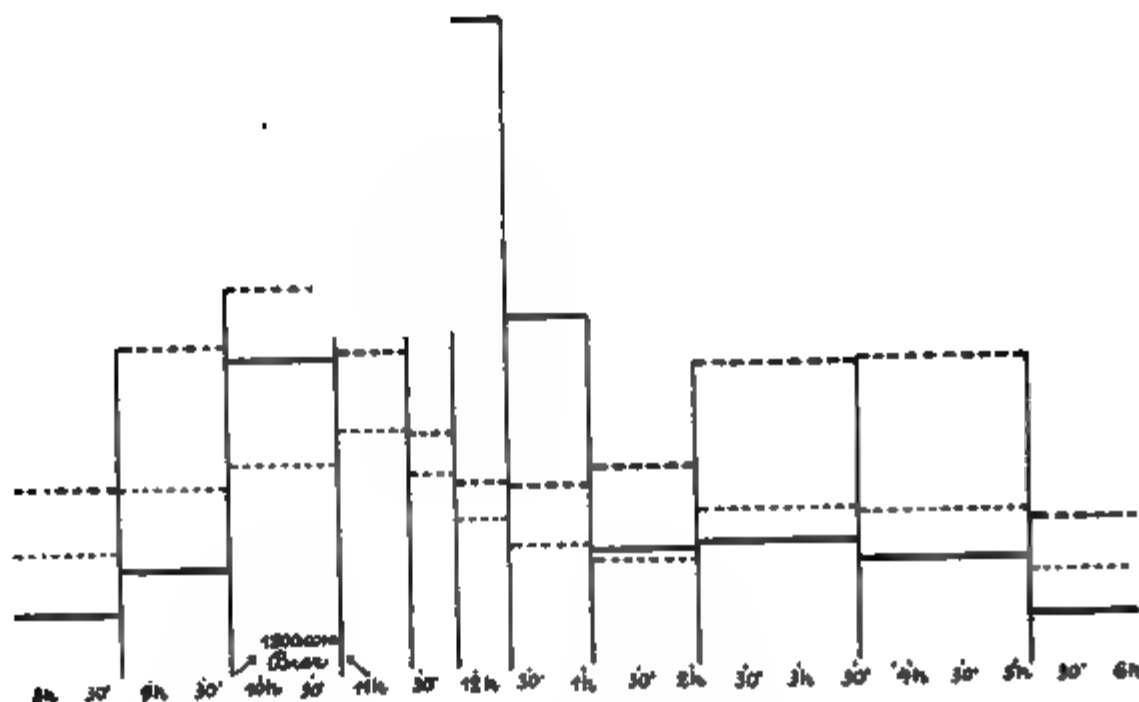


Fig. 19. Bierdiurese.

In den vorstehenden Versuchen über Bierdiurese wurde erst dann wieder Wasser nachgetrunken, nachdem die getrunkenen 1500 ccm den Körper durch die Nieren wieder verlassen hatten.

In den Versuchen X—XII ist die Salzausscheidung nicht nur relativ zu der der Nichtelektrolyten geringer geworden (vgl.  $\lambda \times \Omega$ -Stäbe), sondern sogar absolut, insofern wir sie mit der eines Normalversuches vergleichen. Der Gebrauch, nach ungewohnter, reichlicherer Alkoholfuhr starken Kaffee oder Thee zu trinken, hat ausser der gesuchten anregenden, antagonistischen Wirkung auf das Centralnervensystem auch sicher noch den Vortheil, dass eine durch den Alkohol bewirkte Retention von Salzen und damit auch von Wasser im Körper durch die Thein enthaltenden Getränke wieder corrigirt wird. Vergleicht man hiermit den Verlauf der Salzausscheidung bei der Wasserdurese (Fig. 14 Vers. VII), so zeigt sich die Salzausscheidung wenigstens absolut vermehrt; da die Ausscheidung der Nichtelektrolyte aber eine noch stärkere Vermehrung erfahren hat als die der Elektrolyte, so befördert das Trinken von

Wasser allein bei weitem nicht so prompt wie das Theocin die das Wasser im Blut bindenden Salzmoecüle durch die Niere aus dem Blut heraus. Nach dem Vergleich sämmtlicher Diagramme wirkt in dieser Beziehung am mächtigsten das Theocin.

Der therapeutische Versuch an geeigneten Fällen von Wassersucht, die noch auf Theocin mit vermehrter Diurese reagiren, wird zu zeigen haben, ob der curative Vorgang auch bei solchen auf Theocin reagirenden Hydropikern mit einer Vermehrung der Salzausscheidung beginnt, so dass das vorher gebundene Wasser dadurch mobil gemacht wird und ausgeschieden werden kann. —

Da man bei den Theocin-Diureseversuchen mit stetem Nachtrinken des durch die Nieren entfernten Wassers einen Theil der absolut vermehrten Salzausscheidung nach Ausweis des Versuches VII sicher auf die Wirkung der Wasserdurchspülung des Organismus zu schieben hat, so interessirte es mich, ob — trotz möglicher Einschränkung der Theocindiurese — dadurch, dass ich das durch die Nieren ausgeschiedene Wasser nicht ersetzte, doch noch eine absolute und relative Vermehrung der Salzausscheidung eintritt, wie sie für die ersten Stunden der Theocinwirkung die Regel bildet. In den nachfolgenden beiden Versuchen mit den Figuren 20 und 21 nahm ich statt Thee 540 ccm Milch zum Frühstück.

Figur 19 zeigt den Gang der Ausscheidung des Wassers, der osmotisch wirksamen Substanzen und der Elektrolyte, wenn kein Wasser nachgetrunken und kein Theocin genommen wurde. Die in der Milch aufgenommenen Salze bedingen ein deutliches Ansteigen der in der Zeit von 9<sup>h</sup> 22' bis 12<sup>h</sup> 15' ausgeschiedenen Elektrolytenmengen. Für die Zeit von 12<sup>h</sup> 15' bis 3<sup>h</sup> geht diese Ausscheidung wieder erheblich zurück, um nach 3<sup>h</sup> in Folge der aus dem Mittagessen resorbirten Salze wieder von Neuem anzusteigen. Ganz anders sieht die entsprechende Figur 21 aus; hier geht die Elektrolytausscheidung bereits eine Stunde nach der Einnahme sehr acut, wie unter dem Einflusse einer besonderen Reizwirkung, in die Höhe. Der Reiz des Theocins lässt nach der ersten Akme von 11—12<sup>h</sup> die Ausscheidung der Elektrolyte weder so tief noch so lange anhaltend heruntergehen, wie es ohne Theocin geschieht. Der Vergleich der beiden Diagramme lehrt uns also, dass trotzdem in Folge des Nicht-Nachtrinkens von Wasser die Theocinwirkung auf die Wasserausscheidung sich kaum wesentlich äussern kann, die Ausscheidung der Elektrolyte durch Theocin dennoch in die Höhe ge-



trieben wird. Offenbar in Folge der verlangsamten Ausscheidung des Theocins scheint dieser Reizeffect in der Niere noch weiter zu bestehen, denn sofort, noch in derselben Stunde (1—2h), werden die in dem Mittagessen aufgenommenen Salze wieder hinausbefördert.

Vergleicht man ferner die Figuren 8—10 mit Figur 14, so erkennt man, dass die vermehrte Wasserdurchspülung in den Figuren 9 bis 10 eine zuerst besonders reichliche und wegen des bald erschöpften Salzvorrathes auch bald wieder absinkende Elektrolytenausscheidung bedingt. Die Wasserspülung allein, die Figur 14 zeigt, combinirt also ihren Einfluss mit dem des Theocins allein in Figur 21 zu dem Resultate, welches Figur 8—10 zeigen.

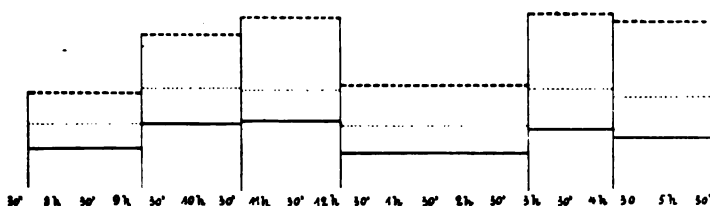
### XIII. Normalversuch ohne Nachtrinken von Wasser.

540 ccm Milch zum Frühstück.

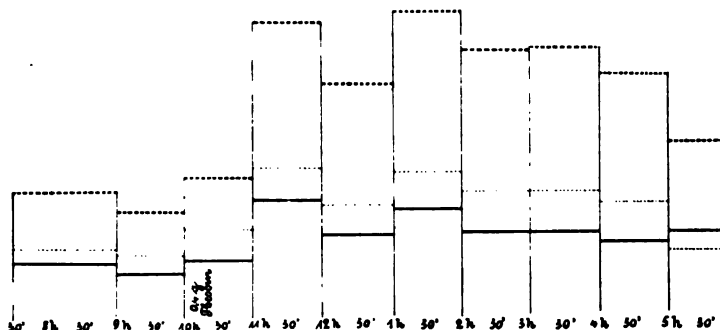
Zeit		t	v	v/t	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$	
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm				
7 40	—	9 22	102	114	1,18	-1,61	429	690	1,80	0,00260
9 22	—	10 48	86	153	1,78	1,56	430	671	2,77	0,00414
10 48	—	12 15	87	160	1,84	1,49	400	598	2,74	0,0046
12 15	—	3 00	102	172	1,04	1,74	370	114	1,814	0,00282
3 00	—	4 14	74	128	1,70	1,86	356	581	2,826	0,00479
4 14	—	6 28	134	204	1,52	1,71	328	561	2,60	0,00465

### XIV. Theocinversuch ohne Nachtrinken von Wasser.

Zeit		$t$	$v$	$v/t$	$\Delta$	$\Omega$	$\Delta \times \Omega$	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$	
h	'	'	ccm	ccm	° C.	Ohm				
7 28	—	9 2	94	146	1,55	-1,27	450	571	1,97	0,00845
9 2	—	10 2	60	78	1,3	1,41	440	620	1,88	0,00296
10 10	0,4 g Theocin in 50 ccm Wasser + 1 Tropfen Ammoniaklösung gelöst genommen									
10 2	—	11 00	58	96	1,65	1,51	434	655	2,5	0,00382
11 00	—	12 00	60	196	3,28	1,27	400	519	4,15	0,00800
12 00	—	1 5	65	154	2,37	1,34	374	501	3,18	0,00634
Danach Mittagessen										
1 5	—	2 5	60	182	3,03	1,33	363	473	4,08	0,00835
2 5	—	3 5	60	148	2,46	1,45	337	489	3,58	0,00782
3 5	—	4 5	60	148	2,46	1,44	336	484	3,56	0,00735
4 5	—	5 5	60	134	2,23	1,48	334	404	3,3	0,00668
5 5	—	6 10	65	160	2,49	1,23	413	508	2,02	0,0049



**Fig. 20. Normalversuch.**



**Fig. 21. Theocinversuch.**

Der Vergleich der Figur 20 und 21 lehrt ferner, dass Theocin die Ausscheidung der osmotisch wirksamen Bestandtheile überhaupt vermehrt; unter diesen werden die stickstoffhaltigen Bestandtheile, wie dies v. Schroeder bereits für das Coffein bewiesen hat, ebenfalls gesteigert sein.

Da mir eine kleine Probe Paraxanthin, das nach E. Fischer's Patenten hergestellt war, zur Verfügung stand, führte ich die folgenden zwei Diureseversuche ebenfalls mit Nachtrinken von Wasser aus.

### XV. Paraxanthindiurese mit Nachtrinken des entleerten Wassers.

Zeit	$t$	$v$	$v/t$	$A$	$\Omega$	$\frac{A \times \Omega}{t}$	$A \times v/t$	$v/t \times \Omega$
h ,	h ,	ccm	ccm	° C.	Ohm			
7 30 — 9 15	105	118	1,124	-1,84	400	736	2,066	0,00281
9 15 — 9 25	120 ccm Wasser, worin 0,4 g Paraxanthin mit zwei Tropfen Ammoniak gelöst sind, nachgetrunken.							
9 15 — 10 30	75	195	2,6	1,45	410	595	3,77	0,00635
10 30 — 11 00	30	78	2,6	1,42	390	554	3,69	0,00667
11 00 — 12 00	60	144	2,4	1,37	396	542	3,28	0,00607
12 00 — 12 30	30	81	2,7	1,11	482	535	3,00	0,0056
12 30 — 1 45	75	318	4,24	0,65	874	568	2,755	0,00485
	Mittagessen							
1 45 — 3 5	80	84	1,05	1,58	412	651	1,66	0,00255
3 5 — 5 5	120	132	1,10	1,90	367	697	2,09	0,00300
5 5 — 6 30	85	110	1,294	1,88	339	637	2,435	0,00352

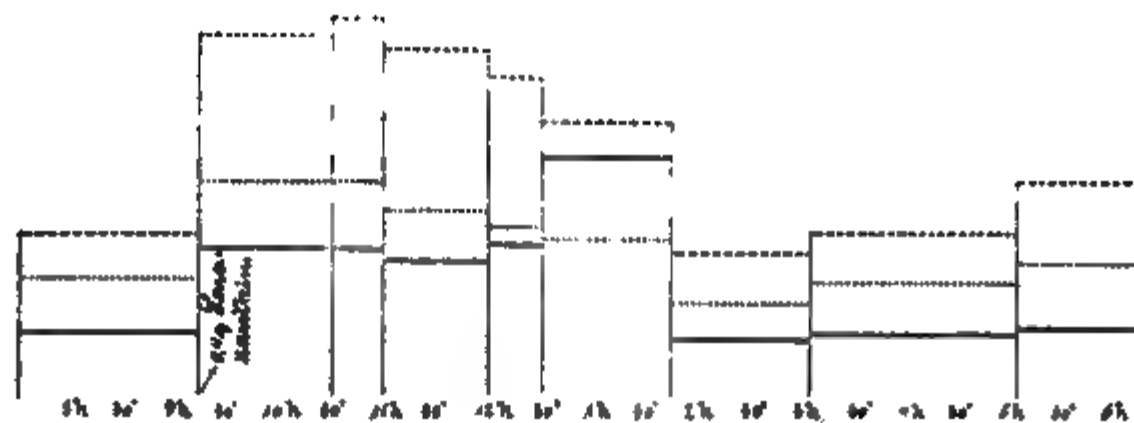


Fig. 22. Paraxanthindiurese.

XVI. Paraxanthindiurese mit Nachtrinken des entleerten Wassers.

Zeit h , h ,	t '	v ccm	v/t ccm	$\Delta$ ° C.	$\Omega$ Ohm	$\Delta \times \Omega$ t	$\Delta \times v/t$	$v/t \times \Omega$
6 45 — 7 45	60	54	0,9	- 1,76	295	519	1,584	0,00805
7 45 — 9 00	75	72	0,96	1,84	289	331	1,766	0,00832
0,4 g Paraxanthin kurz nach 9h mit zwei Tropfen Ammoniak gelöst, nachgetrunken in 72 ccm Wasser								
9 00 — 10 00	60	208	3,466	1,10	440	484	3,815	0,00789
10 00 — 11 00	60	250	4,166	0,67	740	477	2,79	0,00564
11 00 — 12 00	60	268	4,43	0,47	1260	592	2,08	0,00352
12 00 — 12 30	30	146	4,866	0,52	1080	561	2,53	0,00451
12 30 — 1 00	30	154	5,133	0,39	1594	621	2,04	0,00322
1 00	Mittagessen							
1 00 — 2 00	60	174	1,066	1,29	470	606	3,75	0,00227
2 00 — 3 00	60	78	1,30	1,31	410	537	1,70	0,00317
3 00 — 4 00	60	94	1,566	1,49	322	505	2,33	0,00486
4 00 — 5 00	60	86	1,435	1,55	302	468	2,22	0,00475

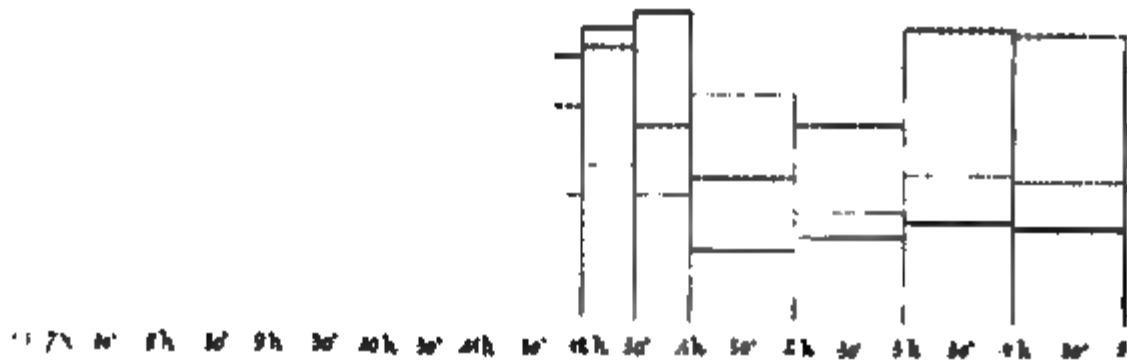


Fig. 23. Paraxanthindiurese.

Die beiden Paraxanthin-Diagramme, Fig. 22 und 23, zeigen, dass die Wirkung auf die Ausscheidung der Elektrolyten zwar ebenso

intensiv wie beim Theocin ist, dass aber die Maximalgeschwindigkeit, welche die Wasserabsonderung unter dem Reiz des Paraxanthins erfährt, nur den fünften bis vierten Theil von der beim Theocin beobachteten beträgt; ferner hielt beim Theocin wider Erwarten die diuretische Wirkung länger an als beim Paraxanthin.

Den Einfluss der Purinbasen auf das Durchtreiben von Wasser durch die Nieren könnte man gewissermaassen mit dem Einsetzen eines pumpenden Motors vergleichen, der wohl grosse Mengen Wasser aus dem Blut in den Harn herüberpumpen kann, jedoch lediglich unter der Bedingung, dass das Niveau der Entnahmestation sich durch die Entnahme nicht zu sehr verändert, wodurch der von dem Kolben zu überwindende Widerstand dem Druckwerthe, welcher den Kolben in Bewegung setzt, sich mehr und mehr nähern würde. In den Diureseversuchen am Gesunden wurde durch das Nachtrinken von Wasser dafür gesorgt, dass das osmotische Niveau seiner Gewebs-säfte möglichst ungeändert blieb. Beim Hydropiker ist wegen seines grossen Flüssigkeitsvorrathes der Querschnitt seines Flüssigkeitsniveaus viel grösser als beim Gesunden, und dieselbe Dosis von Purinbasen befördert unter nur langsamer Senkung des breiten Niveaus sehr beträchtliche Wasservolumina aus dem Körper des Wasserstüchtigen, während der geringe Flüssigkeitsvorrath eines Gesunden sehr bald unter rascher Senkung des nur schmalen Niveaus erschöpft sein muss. Der Theocineffect entspräche einer Pumpe mit sehr breitem Kolben, bei dem aber nur eine sehr geringe Kraftintensität pro Querschnittseinheit zur Verfügung steht; stellt man einer solchen Maschine die Aufgabe, nennenswerthe Widerstände zu überwinden, so versagt ihre Leistung. Eine Vorrichtung zur Umformung der Arbeitsleistung zu einem solchen Product, in dem eine grössere Intensität vorkommt, ist zwar bei mechanischen Motoren leicht anzubringen. Etwas damit Aequivalentes könnte man in der Theocindiurese ohne Nachtrinken von Wasser in der Steigerung der eliminirten Mengen osmotisch wirksamer Substanzen und Elektrolyten erblicken.

Jedenfalls setzt die therapeutische Verwerthung der Diuretica aus der Purinbasengruppe bei den Patienten mit Hydrops noch eine gewisse Quantität von Nierengewebe mit normaler Functionsfähigkeit voraus.

## Blutplättchen und Blutgerinnung.

Von

**Dr. K. Bürker,**

Privatdocent und Assistent am physiologischen Institut zu Tübingen.

(Mit 1 Textfigur.)

### Inhalt.

	Seite
1. Einleitung . . . . .	36
2. Blutplättchen . . . . .	37
a) Methoden zur Gewinnung von Blutplättchen . . . . .	37
Prüfung der Methoden . . . . .	42
b) Zur Histologie der Blutplättchen . . . . .	47
3. Blutgerinnung . . . . .	55
a) Methode zur Ermittlung der Gerinnungszeit . . . . .	55
Prüfung der Methode . . . . .	61
b) Einige Versuche zur Blutgerinnung . . . . .	65
Einfluss der Temperatur . . . . .	65
Die täglichen Schwankungen in der Gerinnungszeit . . . . .	67
Die Gerinnungszeit bei verschiedenen Individuen . . . . .	70
4. Blutplättchen und Blutgerinnung . . . . .	71
a) Die Abhängigkeit der Fibrinmenge von der Blutplättchenmenge . . . . .	75
b) Die Abhängigkeit der Fibrinbildung von typischem Blutplättchenzerfalle	78
Einfluss der Gefäßwand, der Temperatur und verschiedener chemischer	
Stoffe auf Blutgerinnung und Blutplättchenzerfall . . . . .	78
c) Die Rolle der Blutplättchen bei der Blutgerinnung . . . . .	92
5. Ergebnisse . . . . .	94

### 1. Einleitung.

Zwanzig Jahre sind seit dem Erscheinen der — man kann wohl sagen: classischen — Arbeit Bizzozero's „Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung“<sup>1)</sup> verflossen, und noch ist eine definitive Entscheidung über die Natur der Blutplättchen und ihre Beziehung zur Blutgerinnung nicht getroffen.

Im Folgenden soll ein Beitrag zu dieser Entscheidung geliefert, insbesondere zu beweisen versucht werden, dass typischer Blut-

1) Virchow's Archiv Bd. 90 S. 261. 1882.

plättchenzerfall und Blutgerinnung in einer sehr nahen Beziehung zu einander stehen.

Bei Inangriffnahme des Themas war von vornherein klar, dass mit den zur Zeit zu Gebote stehenden Methoden nicht mehr viel zu erreichen sein konnte, denn es sind nicht wenige Beobachter, die in den letzten Jahren das Gebiet mit den gebräuchlichen Hilfsmitteln nach allen Richtungen hin gründlich durchstreift haben.

Es leiden eben die bisherigen Methoden zur Gewinnung von Blutplättchen an dem Mangel, dass diese so kleinen Gebilde meist auch nur in geringer Zahl zur Untersuchung gelangen können, falls man sich nicht conservirender Zusätze mit nachfolgender Centrifugirung bedienen will; es gestattet ferner keine der Methoden, die Blutplättchen ohne eingreifende Behandlung isolirt von den anderen Formbestandtheilen des Blutes zu beobachten, was für die Beurtheilung ihrer Rolle bei der Blutgerinnung von einschneidender Bedeutung sein muss, und schliesslich ist bei keiner Methode die Untersuchung der angereicherten und isolirten Elemente in dem natürlichen Medium, dem Blutplasma, möglich.

Eine einfache Methode wird allen drei Hauptforderungen genügen.

Allein, mit einer ausgiebigen Darstellung isolirter Blutplättchen war es für sich noch nicht gethan, wenn die Beziehung dieses dritten Formbestandtheiles zur Blutgerinnung aufgedeckt werden sollte; dazu war eine Blutgerinnungsmethode nöthig, welche die normale Gerinnungszeit und deren Beeinflussung durch verschiedene Momente rasch und sicher zu bestimmen erlaubt.

Auch diese Forderung erfüllt eine leicht zu handhabende Methode, die nur mit einem Tropfen Blut arbeitet, trotzdem aber auf ca. eine halbe Minute genau definirt ist.

## 2. Blutplättchen.

### a) Methoden zur Gewinnung von Blutplättchen.

Wenn man von der Herstellung eines gewöhnlichen Blutpräparates mit physiologischer NaCl-Lösung, in dem man bei einigermaassen sorgfältiger Präparation stets einige Blutplättchen findet, absieht, so war G. Hayem<sup>1)</sup> der Erste,

---

1) G. Hayem, Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. Archives de physiol. norm. et pathol. X. année 1878 p. 694.

der eine besondere Methode zur Beobachtung von Blutplättchen angegeben hat. Er befestigte zu dem Zwecke auf einem reinen Objectträger ein sorgfältig gereinigtes Deckgläschen derart, dass er auf die vier Ecken des letzteren je einen Tropfen geschmolzenen Paraffins auffallen liess. Zwischen Deckglas und Objectträger entstand so ein capillarer Raum, an dessen Rand man nur einen Tropfen Blut zu bringen brauchte, um den Raum sich mit diesem füllen zu sehen. An geeigneten Stellen, wo der Blutstrom verlangsamt war, konnte G. Hayem die Plättchen beobachten.

Da aber diese Gebilde im ausgetretenen Blute äusserst vulnerabel sind, so schlug G. Hayem vor (p. 695 u. f.), sie bei einer Temperatur von  $-1$  bis  $+1,5^{\circ}$  zu untersuchen, wobei sie erhalten bleiben, oder sie durch Zusatz von jodhaltigem Serum (jodhaltiger Amnionflüssigkeit der Kuh nach Max Schultze), durch Zusatz von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$  oder modificirter Pacini'scher Flüssigkeit

Aqua dest. . . . .	200,0
NaCl . . . . .	1,0
$\text{Na}_2\text{SO}_4$ . . . . .	5,0
$\text{HgCl}_2$ . . . . .	0,5

zu conserviren.

Eine originelle Methode gibt J. Bizzozero<sup>1)</sup> an: Man schneide aus dem Gekröse eines eben getödteten Kaninchens oder Meerschweinchens ein Stückchen aus, breite dasselbe auf dem Objectträger in einem Tropfen Salzlösung aus und fixire es durch Auflegen eines Deckglases. Unter dem Einflusse der überlebenden Gefässwand erhalten sich die gerade in den Gefässen befindlichen Blutplättchen längere Zeit.

Als conservirende Zusatzflüssigkeit für ausgetretenes Blut empfiehlt Bizzozero<sup>2)</sup>  $\frac{1}{50}$  %ige Lösung von Methylviolett oder  $\frac{1}{50}$  %ige Lösung von Gentianaviolett in 0,75 %iger NaCl-Lösung.

Blutplättchen in reichlicher Menge kann man nach Bizzozero<sup>3)</sup> durch Schlagen frisch ausgetretenen Blutes mit Zwirnfäden erhalten, an welchen sich die Blutplättchen vermöge ihrer Klebrigkeit festsetzen.

Der 1 %igen Osmiumsäure hat sich G. Hayem, später C. Laker<sup>4)</sup> bedient.

„Kemp<sup>5)</sup> weist sie einfach dadurch nach, dass er einen grossen Tropfen Blut auf einen Objectträger bringt und rasch etwas Normalsalzwasser (0,75 %) darüber fliessen lässt. Die Blutplättchen bleiben am Glase kleben. Will man sie fixirt untersuchen, so bringt man auf den Finger, bevor man ihn ansticht, einen Tropfen Lösung von Osmiumsäure.“

1) A. a. O. S. 276.

2) A. a. O. S. 278 und 279.

3) A. a. O. S. 310.

4) C. Laker, Die Blutscheibchen sind constante Formelemente des normal circulirenden Säugethierblutes. Virchow's Archiv Bd. 116. 1889.

5) Kemp, Stud. Biol. Lab. J. Hopkin's Univ. vol. 3 p. 293. 1886. Cit. nach A. B. Lee und P. Mayer's Mikroskop. Technik. Verlag von Friedländer & Sohn. Berlin 1898.

„Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen“ ist unter C. Ludwig's Leitung R. Mosen<sup>1)</sup> gelungen, der Blut aus der Karotis des Versuchstieres so lange in eine 2%ige Lösung oxalsauren Ammoniaks in 0,7%iger Kochsalzlösung einströmen liess, bis die Mischung 0,2% oxalsaures Ammoniak enthielt. Dann wurde 2—7 Stunden centrifugirt und die Blutplättchen so in grosser Menge aus der auf das klare Plasma folgenden weisslichen Schicht frei von weissen und rothen Blutkörperchen erhalten.

Nach derselben Methode hat mit einigen Modificationen S. Druebin<sup>2)</sup> gearbeitet.

Als ein ausgezeichnetes Mittel zur Untersuchung des dritten Blutelementes bezeichnet M. Lawdowsky<sup>3)</sup> eine Mischung aus gleichen Theilen 2%iger Jodsäure und einer gesättigten Lösung Sublimat.

Das Sublimat im Verein mit Kochsalz und doppeltchromsaurem Kali hat K. Wlassow<sup>4)</sup> verwendet.

Sehr gut soll folgendes, von V. Acquisto<sup>5)</sup> angegebenes Reagens fixiren:

Lösung von 0,5 g Chromsäure in 100 g dest. Wassers 1,0,

Lösung von Pikrin-Schwefelsäure 1,0,

Lösung von Quecksilber-Bichlorür 1‰ in dest. Wasser 1,0,

Mischung von Absolut-Alkohol und Eisessig zu  $\frac{1}{3}$  1,0.

Man schüttelt, filtrirt und verdünnt mit 1 bis 2 Theilen Wasser.

Um sich des Vortheils der feuchten Kammer bedienen zu können, bringt E. Neumann<sup>6)</sup> ein Deckglassplittchen an die Unterseite eines an einem Deckglas hängenden Blutstropfens zur Erzielung einer dünnen Blutschicht, legt auf einen hohlgeschliffenen Objectträger auf und umrandet das Deckglas mit Vaseline.

In origineller Weise ersetzt J. Arnold<sup>7)</sup> das Deckglassplittchen durch ein dünnes Hollundermarkplättchen, in dessen Maschenraum das Blut aufgenommen und vor Druck geschützt wird.

1) Archiv für (Anat. u.) Physiologie 1893 S. 352.

2) S. Druebin, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen bei den Säugethieren und die wirklichen Blutplättchen des Frosches. Inaug.-Diss. Jurjew 1893.

3) M. Lawdowsky, Blut und Jodsäure und der sogenannte Chemotropismus. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie Bd. 10 S. 20. 1893.

4) K. Wlassow, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Blutplättchen. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. 15 S. 568. 1894.

5) V. Acquisto, Ueber die Technik der Blutuntersuchungen und die Histogenese des Blutes. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 15 S. 244. 1895.

6) E. Neumann, Hämatologische Studien. Virchow's Arch. Bd. 119 S. 386. 1890.

7) J. Arnold, Zur Technik der Blutuntersuchung. Centralb. f. Pathol. Bd. 7. 1896.



Eine Flüssigkeit, die nicht nur die Blutplättchen erhält, sondern auch ihre Klebrigkeit beseitigt, haben T. G. Brodie und A. E. Russell<sup>1)</sup> angegeben; sie besteht aus mit Dahlia gesättigtem Glycerin und 2%iger Kochsalzlösung zu gleichen Theilen. Viele andere conservirende Flüssigkeiten sind in dieser Arbeit erwähnt und geprüft.

Nach C. Sacerdotti<sup>2)</sup> braucht man Blut nur in 5fach verdünnter gesättigter Sublimatlösung aufzufangen und die rothen Blutkörperchen durch 5%ige Essigsäure zu zerstören, um die Blutplättchen bequem studiren zu können.

Des Weiteren ist die Ehrlich'sche Deckglasmethode mit verschiedenen Variationen vielfach angewendet worden. G. Schmauch<sup>3)</sup> rühmt die Modification nach Giglio Tos.

Besondere Bedeutung haben neuerdings die Methoden von M. C. Dekhuyzen<sup>4)</sup> und H. Deetjen<sup>5)</sup> erlangt.

M. C. Dekhuyzen fängt das Blut in Kochsalzlösung auf, die mit dem Blute isotonisch sein muss. Die Isotonie wird mit Hülfe der Methode der Gefrierpunkterniedrigung ermittelt. Alle zu benützenden Glasgefäße, Objectträger und Deckgläser müssen auf das peinlichste sterilisirt sein. So erhält man mit den anderen Blutelementen zusammen Blutplättchen, die sich ausserordentlich lange erhalten.

H. Deetjen löst 5 g Agar-Agar in 500 ccm dest. Wassers durch halbstündiges Kochen, filtrirt und setzt zu 100 ccm Filtrat 0,6 g NaCl, 6—8 ccm einer 10%igen Lösung von  $\text{NaPO}_3$  und 5 ccm einer 10%igen Lösung von  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ .

„Zur Untersuchung des Blutes wird ein wenig von der Agarlösung auf einen Objectträger ausgegossen und erstarren gelassen. Darauf schneidet man aus der erkalteten Masse einen etwa 2 mm breiten Streifen aus, auf den man das aus der Fingerspitze entnommene Bluttröpfchen bringt, welches man mit einem Glase bedeckt.“

Aus dieser Aufzählung der Methoden ergibt sich, dass keine unseren drei Forderungen:

1. Anreicherung der Blutplättchen,
2. Isolirung von den rothen und weissen Blutkörperchen,
3. Untersuchung in der normalen Suspensionsflüssigkeit (Plasma) genügt.

---

1) T. G. Brodie and A. E. Russell, The enumeration of blood-platelets. Journ. of physiol. vol. 21 p. 392. 1897.

2) C. Sacerdotti, Erythrocyten und Blutplättchen. Anatom. Anzeiger Bd. 17 S. 252. 1900.

3) G. Schmauch, Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. Virchow's Archiv Bd. 156 S. 227. 1899.

4) M. C. Dekhuyzen, Ueber die Thrombocyten (Blutplättchen). Anatom. Anzeiger Bd. 19 S. 533. 1901.

5) H. Deetjen, Untersuchungen über die Blutplättchen. Virchow's Archiv Bd. 164 S. 260. 1901.

Auf eine, man möchte sagen, simple Weise lassen sich nun alle drei Forderungen zugleich erfüllen. Man hat dazu nichts Anderes nöthig als ein Stück festen Paraffins, wie es zum Einbetten benutzt wird, und eine feuchte Kammer.

Aus einer Paraffinplatte schneidet man sich ein quadratisches Stück von 3—4 cm Seite aus und glättet die nach oben gerichtete Fläche mit Hülfe eines heissgemachten oder durch Abschaben mit der Kante eines kalten Objectträgers. Die so geglättete Paraffinfläche muss frei von jeder Verunreinigung sein. Das Paraffinstück wird, so vorbereitet, in eine feuchte Kammer gelegt.

Aus der Fingerkuppe wird dann auf folgende Weise ein Blutstropfen entnommen. Man reinigt das Messerchen des Franckeschen Schnappers, dessen Schneide besser breit als spitz ist, sorgfältig mit Aether-Alkohol aa, hält es kurze Zeit über die Flamme eines Spiritusbrenners, um es zu sterilisiren, und lässt es dann mit Hülfe der Schnappvorrichtung in die mit Aether-Alkohol sorgfältig gereinigte Fingerkuppe einschneiden, so, dass sich ohne Weiteres oder auf leichten Druck hin ein Blutstropfen entleert<sup>1)</sup>. Diesen Blutstropfen lässt man aus möglichst geringer Höhe auf das der feuchten Kammer entnommene Paraffinstück fallen, wobei sich der Tropfen hoch einstellt, und bringt Paraffin sammt Blutstropfen in die feuchte Kammer zurück. Der Blutstropfen gerinnt nicht auf dem Paraffin, wenn Eintrocknung und Berührung mit Fremdkörpern vermieden wird.

In dem Blutstropfen beginnt nun eine natürliche Trennung der specifisch verschieden schweren Formbestandtheile des Blutes; die rothen und weissen Blutkörperchen als die schwereren Elemente senken sich zu Boden, die Blutplättchen, als die leichtesten, steigen in die Höhe.

Berührt man nach ca. 20—30 Minuten die Kuppe des Blutstropfens leicht mit einem sehr sorgfältig gereinigten Deckglas (21 : 26 mm)<sup>2)</sup> und hebt dieses wieder ab, so haftet an ihm ein Tröpfchen Plasma, das eine Unmenge von Blutplättchen, aber fast keine rothen und weissen Blutkörperchen enthält, wovon man sich nach Auflegen des Deckglases auf einen Objectträger überzeugen

---

1) Verfasser hat auf die beschriebene Weise mehrere hundert Einschnitte in seine Fingerkuppen gemacht, ohne jemals eine entzündliche Reaction der Schnittwunde eintreten zu sehen.

2) Eintragen in verdünnte HCl, Abwaschen mit Leitungs-, dann mit dest. Wasser, Aufheben in Aether-Alkohol bis zum Gebrauch.

kann. Man kann die Uebertragung der Blutplättchen aus der Kuppe auf den Objectträger auch mit einem paraffinirten Glasstabe vornehmen.

Handelt es sich um Darstellung grösserer Mengen von Blutplättchen, so kann man auf folgende Weise verfahren. Eine innen mit Paraffin ausgekleidete Glascanüle wird in die Carotis eines Kaninchens (und nur auf Kaninchenblut beziehen sich die folgenden Angaben) unter möglichster Schonung des Gefässes eingeführt und nun das Blut in kleine, abgekühlte Glascylinder, die in Eis stehen, einlaufen gelassen<sup>1)</sup>. In dem Eis bleiben die Cylinder so lange, bis sich die rothen Blutkörperchen gesenkt haben und über ihnen sich eine weisslich-trübe, gelatinöse Schicht, dem Aussehen nach verdünntem Stärkekleister ähnlich, gebildet hat. Diese Schicht enthält fast nur Blutplättchen; überträgt man von ihr eine Spur mit paraffinirtem Glasstab auf einen Objectträger und untersucht, so wird man ganze Rasen von Blutplättchen, die oft das ganze Gesichtsfeld bedecken, finden. Sehr rasch zerfallen bei Zimmertemperatur diese Plättchen; sehr rasch sieht man das Fibrin sich bilden. Die zweite Art der Darstellung entspricht im Princip der ersten, nur dass hier noch die Kälte als unterstützendes Moment bei der längeren Dauer der Blutplättchengewinnung hinzukommt.

Beweis, dass es sich um eine natürliche Trennung specifisch verschieden schwerer Formbestandtheile des Blutes handelt.

Es ist eine längst bekannte Thatsache, dass die Blutplättchen (die wahren! es wird darauf zurückgekommen) specifisch leichter sind als die rothen und weissen Blutkörperchen; das geht schon daraus hervor, dass man bei mikroskopischen Untersuchungen, solange die Blutplättchen frei beweglich sind und nicht am Deckglas oder Objectträger haften, den Tubus hoch einstellen muss, um sie deutlich zu sehen. Weiterhin haben die erwähnten Centrifugirungsversuche R. Mosen's und S. Druebin's ergeben, dass auf die klare Plasmaschicht zunächst die Blutplättchen folgen, dann die weissen und zuletzt die rothen Blutkörperchen. Ferner bewegen sich die Blutplättchen,

---

1) Vermuthlich wird man noch besser zum Ziele kommen, wenn man die Karotis freipräparirt und das Blut direct aus dem Gefäss ohne Vermittlung der Glascanüle in die Cylinder fliessen lässt.

wie C. Laker, der das strömende Blut unter den natürlichsten Bedingungen im Fledermausflügel untersucht hat, besonders hervorhebt<sup>1)</sup>, in der Randzone des Blutstromes, sind also zum Mindesten specifisch leichter als die rothen Blutkörperchen.

J. Bizzozero gibt zwar an, dass eine Vorliebe der Blutplättchen für den axialen oder peripherischen Theil des Blutstromes nicht bestehe, und G. J. Eberth und C. Schimmelbusch<sup>2)</sup> behaupten, dass nur bei Stromverlangsamung die Randstellung der Blutplättchen zu beobachten sei; allein man wird zugeben, dass eine so empfindliche Membran wie das Omentum von Säugethieren, und alle drei Untersucher haben diese Membran benutzt, aus dem Abdomen herausgezogen niemals so normale Verhältnisse wie der unverletzte Fledermausflügel bieten kann.

Man muss sich daher die Vorgänge in dem Blutstropfen so vorstellen, dass die zuerst gleichmässig vertheilten Blutplättchen vermöge ihres geringeren specifischen Gewichts allmählich in die Höhe steigen, während die rothen und weissen Blutkörperchen sich senken. Wenn dem so ist, so muss mit der Zeit in der Kuppe eines Blutstropfens successive eine Zunahme, in der Basis des Tropfens successive eine Abnahme der Blutplättchen zu constatiren sein. Beides ist nun in der That der Fall.

#### Versuch vom 13. Mai 1903.

3<sup>h</sup> 20' fallen 3 Blutstropfen nach einander aus derselben Schnittwunde auf Paraffinstücke, die in die feuchte Kammer gebracht werden. Sofort wird die Kuppe eines der Tropfen mit einem sehr sorgfältig gereinigten Deckglas (21:26 mm) berührt und auf einen ebenso sorgfältig gereinigten Objectträger vorsichtig aufgelegt. Der Rand des Deckglases wird mit Paraffinum liquidum umzogen.

Im Präparate ist die mittlere Menge Blutplättchen zu sehen, d. h. wenige. Viel rothe Blutkörperchen, wenig weisse.

3<sup>h</sup> 35' wird von der Kuppe des zweiten Blutstropfens in derselben Weise ein Präparat angefertigt. Nach dem Abheben des Deckglases war das rothe Tröpfchen von einem klaren Plasmasaume umgeben.

Im Präparate Blutplättchen in grosser Menge, weniger rothe und weisse Blutkörperchen als im ersten Präparate.

3<sup>h</sup> 50' wird von der Kuppe des dritten Tropfens ein Präparat hergestellt.

Fast Reinkultur, wenn man so sagen darf, von Blutplättchen; nur hie und da ein rothes oder weisses Blutkörperchen.

---

1) A. a. O. S. 275.

2) G. J. Eberth u. C. Schimmelbusch, Die Thrombose S. 52. Verlag von Ferd. Enke. Stuttgart 1888.

Eine grössere Anzahl solcher Versuche wurde angestellt, immer mit demselben Resultate. Es kann vorkommen, dass beim Abheben von der Kuppe, wenn die Paraffinfläche oder das Deckglas verunreinigt ist, sofort Gerinnung eintritt, besonders bei hoher Zimmertemperatur; verfährt man aber sauber, so bleibt die momentane Gerinnung aus. Es erläutert dieser Umstand sehr gut, dass in Dekhuyzen's verlangter peinlicher Sauberkeit keine Uebertreibung liegt.

Und nun zum Nachweise, dass aus der Basis des Blutstropfens die Blutplättchen allmählich verschwinden. Zu dem Zwecke wurden auf der Paraffinfläche mit einem heissen Glasstabe drei Vertiefungen hergestellt und auf jede ein oder zwei Blutstropfen so fallen gelassen, dass das Blut mit dem kleineren Theil sich in der Vertiefung befand, mit dem grösseren aber über die Paraffinfläche hervorragte. Nun wurde nach bestimmten Zeiten mit einem sorgfältig gereinigten Deckglase der über die Paraffinfläche hervorragende Theil des Blutstropfens abgeschoben und der in der Vertiefung sitzende Theil untersucht, wobei das Blut mittelst eines paraffinirten Glasstabes auf den Objectträger übertragen wurde.

Die Untersuchung ergab stets eine successive Verminderung der Blutplättchen.

#### Versuch vom 16. Mai 1903.

2<sup>h</sup> 58' fallen je zwei Tropfen Blut auf drei Vertiefungen in dem Paraffin. Paraffin mit Blutstropfen in die feuchte Kammer gelegt. Sofort wird von Nr. 1 der über die Paraffinfläche hervorragende Theil des Tropfens mit dem Deckglase abgeschoben und von dem in der Vertiefung befindlichen Theil ein Präparat angefertigt.

Das Präparat enthält eine mittlere Menge von Blutplättchen, also wenig und eine mittlere Menge von rothen und weissen Blutkörperchen.

3' 13' wird genau so mit Nr. 2 verfahren.

Im Präparate viel weniger Blutplättchen als in Nr. 1, mehr rothe Blutkörperchen.

3<sup>h</sup> 28' wie oben.

Im Präparate noch weniger Blutplättchen, noch mehr rothe Blutkörperchen.

Es ist also nach einer halben Stunde die allergrösste Menge der Blutplättchen in der Kuppe zu finden; nur wenige sind im übrigen Blutstropfen vertheilt. Es unterliegt daher wohl keinem Zweifel, dass die Trennung der verschiedenen Formbestandtheile des Blutes auf dem Paraffin in der That sich auf Grund der verschiedenen specifischen Gewichte vollzieht; dasselbe findet natürlich auch bei der Darstellung grösserer Mengen von Blutplättchen in den in Eis stehen-

den Cylindern statt, nur dass hier die Trennung langsamer vor sich geht.

So gelingt es auf zweierlei Art, die Blutplättchen anzureichern, sie von den anderen Formbestandtheilen zu isoliren und sie dann im Plasma zu untersuchen.

Die Blutplättchen entstehen auf dem Paraffin nicht etwa aus weissen oder rothen Blutkörperchen.

Bei der den Blutplättchen gegenüber so vielfach und mit Recht geübten Skepsis, wobei man allerdings die Empfindung hat, als ob manche Untersucher die richtigen Blutplättchen überhaupt nicht gesehen hätten, könnte nun ein Zweifler auf den Gedanken kommen, als stellten diese auf die geschilderte Weise so zahlreich zu erhaltenden Gebilde gar keine präformirten Blutelemente dar, sondern entstanden auf dem Paraffin während des Aufenthaltes in der feuchten Kammer, also extravasculär, etwa durch Zerfall weisser oder rother Blutkörperchen. Es wäre also, um den Gebilden ihre Selbstständigkeit zu wahren, der Nachweis zu erbringen, dass ein solcher Zerfall, wie er zur Bildung so massenhafter Blutplättchen eintreten müsste, sicher nicht stattfindet.

Man kann den Nachweis damit beginnen, dass man mikroskopisch untersucht, ob die weissen oder rothen Blutkörperchen oder beide Arten zugleich unter den geschilderten Bedingungen Zerfallserscheinungen zeigen. Thut man dies, so ist von einem Zerfalle, wie er stattfinden müsste, weder bei weissen noch bei rothen Blutkörperchen etwas zu beobachten. Die weissen Blutkörperchen sind bei Zimmertemperatur meist rund und scharf begrenzt, wenige mit Andeutung von Bewegungsformen; die rothen liegen zum Theil isolirt, zum Theil in Geldrollenform bei einander, zeigen meist normale, zum Theil auch Stechapfel-, Glocken- oder Kugelform (im letzteren Falle ist der Durchmesser kleiner), aber von einem wirklichen Zerfall oder von Abschnürung im Sinne einer Arnold'schen Erythro- oder Leukocytolyse, einer Erythro- oder Leukocytoschise, einer Erythro- oder Leukocytorrhexis<sup>1)</sup> ist, wenigstens in der ersten halben Stunde nach der Präparation nichts zu sehen.

Man wird sich aber mit einem derartigen Nachweise noch nicht

---

1) J. Arnold, Zur intravasculären Gerinnung und Pfropfbildung. Virchow's Archiv Bd. 155 S. 165. 1899.

begnügen dürfen, denn mikroskopische Bilder ohne Weiteres täuschen leicht. Es wurden daher nach folgender Ueberlegung noch zwei Reihen von Versuchen angestellt.

Wenn die rothen Blutkörperchen zerfallen, so wird dies im Allgemeinen mit der Lösung von Hämoglobin verbunden sein. Es wird zwar auch ein Austritt von sogen. Nucleoiden oder endoglobulären Körnchen meines Wissens auch ohne Hämoglobinlösung behauptet, aber dann wurden die Nucleoiden oder endoglobulären Körnchen auch vorher gesehen, was aber in unseren Präparaten nicht der Fall war. Kommt es aber zum Zerfalle mit Hämoglobinlösung, wobei die Schatten unter Umständen zu Verwechslung mit Blutplättchen führen könnten, so müsste das Hämoglobin mit dem so empfindlichen Spectrophotometer nachweisbar sein.

Zur Entscheidung wurden die Versuche so angestellt, dass auf drei Paraffinstücke je ein Tropfen Blut gebracht wurde. Die Paraffinstücke mit dem Blut kamen in die feuchte Kammer. Der erste Tropfen wurde dann sofort, der zweite nach 15, der dritte nach 30 Minuten in ca. 10 ccm 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgenommen und bis zum nächsten Tage stehen gelassen, wobei sich die Blutkörperchen vollständig zu Boden senkten. Wenn mit der Zeit ein immer reichlicherer Zerfall auf dem Paraffin eingetreten wäre, so hätte immer mehr Hämoglobin in Lösung gehen müssen, was aber bei gelungenen Versuchen durchaus nicht der Fall war. Niemals war bei diesen in der Kochsalzlösung auch nur eine Spur von Hämoglobin mit dem Vierordt'schen Spectrophotometer nachzuweisen.

Wenn die Blutplättchen auf dem Paraffin durch den Zerfall von Leukocyten entstanden, so müsste sich dies durch eine geringere Vitalität als eine Vorstufe des Zerfalles kundgeben; ihre Bewegungsfähigkeit müsste also auf einem geheizten Objecttisch herabgesetzt oder sogar aufgehoben sein.

Macht man die Probe auf's Exempel, so sieht man sowohl sofort als auch nach 15 Minuten, sowie auch nach einer halben Stunde die meisten Leukocyten auf dem geheizten Objecttisch lebhaft Bewegungen ausführen; einige sind rund und ohne Bewegung, aber so scharf begrenzt, dass von einem auch nur drohenden Zerfalle keine Rede sein kann. Zwar begegnet man hier und da einmal einer Detritusmasse, die von einem bei der Präparation geschädigten Leukocyten herrühren kann, aber eine Trennung in typische Blutplättchen ist dabei nicht zu beobachten.

Mehr als alle Worte leistet aber für Den, der Blutplättchen zu beobachten geübt ist, ein Blick in ein auf unsere Art hergestelltes Präparat: die typischen, farblosen, scheiben- und spindelförmigen, zuerst schärfer begrenzten, dann dem Zerfall anheimgegebenen, sich dabei geradezu blähenden Gebilde sprechen zu sehr für ihre selbstständige Natur; ist von alledem doch bei den anderen Formbestandtheilen nicht das Geringste zu sehen.

### b) Zur Histologie der Blutplättchen.

Es ist interessant, zu beobachten, welchem Wechsel die Ansichten über die histologische Natur der Blutplättchen mit der Zeit unterworfen waren.

Während G. Hayem sie noch für hämoglobinhaltig hält und in ihnen Uebergänge zu den rothen Blutkörperchen, Hämatoplasten, sieht, tritt zuerst J. Bizzozero in einer grundlegenden Arbeit für ihre selbstständige Natur ein. Bizzozero's Arbeit hat aber nur wie ein Zankapfel gewirkt, denn von nun an beginnt der Streit. Es sind keine selbstständigen Gebilde, denn sie stammen von weissen Blutkörperchen ab, sagen die Einen; sie stammen von rothen Blutkörperchen ab, behaupten die Anderen; auf eine Abstammung von weissen und rothen Blutkörperchen einigen sich die Dritten; es sind zum Theil selbstständige Gebilde, zum Theil ist ihre Herkunft von weissen und rothen Blutkörperchen nicht zu leugnen, ist die Ansicht der vierten Gruppe; sie stammen weder von weissen noch von rothen Blutkörperchen ab, sind auch keine selbstständigen Gebilde, sondern Globulinniederschläge, ist einer fünften Gruppe gewiss. Man sieht, es sind so ziemlich alle Möglichkeiten erschöpft. Nur eine kleine Schaar hielt an Bizzozero's Ansicht fest.

Die insbesondere von L. C. Wooldridge<sup>1)</sup> und M. Loewit<sup>2)</sup> immer wieder vertretene Ansicht, dass es sich um Globulinniederschläge handelt, darf als unhaltbar gelten, nachdem J. Bizzozero<sup>3)</sup>

---

1) L. C. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes. Herausg. von M. v. Frey. Verlag von Veit & Co., Leipzig 1894.

2) M. Loewit, Ueber die Präexistenz der Blutplättchen und die Zahl der weissen Blutkörperchen im normalen Blute. Virchow's Archiv Bd. 117 S. 545. 1889.

3) G. (J.?) Bizzozero, Ueber die Blutplättchen. Intern. Beiträge zur wissenschaftl. Medicin Bd. 1 S. 433. 1891.



selbst mit überzeugenden Gegenbeweisen aufgetreten ist und die neueren Untersuchungen von H. Deetjen und M. C. Dekhuyzen eine amöboide Beweglichkeit der Blutplättchen ergeben haben.

Bleibt nur noch die Annahme einer Entstehung aus weissen oder rothen Blutkörperchen oder aus beiden.

Der massenhafte Zerfall von Leukocyten, wie er sofort nach dem Austreten von Blut aus den Gefässen von Al. Schmidt und seiner Schule postulirt und scheinbar nachgewiesen wurde<sup>1)</sup>, wird neuerdings immer mehr bestritten. Das Auffallendste ist, dass Al. Schmidt diesen Zerfall an ein und demselben Leukocyten niemals selbst beobachtet hat, sondern aus den verschiedenen Zerfallsstadien bei verschiedenen Leukocyten erschliesst.

E. Ziegler<sup>2)</sup> bemerkt zu dieser Frage, „dass sich diese Hypothese nicht auf nachweisbare Veränderungen an den farblosen Blutkörperchen stützt. Bei dem Eintritt extravasculärer oder intravasculärer Gerinnungen lassen die Leukocyten keinerlei Veränderungen erkennen, weder an frischem, lebendem Blute noch an fixirten und gefärbten Präparaten,“ und dies ist der Standpunkt, wenigstens was den Zerfall der Leukocyten betrifft, der neuerdings wohl von den meisten Autoren vertreten wird.

Hauptsächlich ist es noch J. Arnold und seine Schule, besonders auch E. Schwalbe<sup>3)</sup>, die an einer Entstehung der Blutplättchen aus Leukocyten festhalten. Allein, in einer aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Heidelberg stammenden Arbeit von F. Müller<sup>4)</sup>, der ausgetretenes Blut mit der Hollundermarkplättchenmethode Arnold's beobachtete, kann man Seite 511 lesen: „Waren am ungefärbten frischen Präparat die Leukocyten schwer zu beobachten, so bot der Zusatz von Neutralroth ein deutlicheres

1) Die diesbezügliche Literatur ist bei M. Loewit, Ueber die Beziehung der weissen Blutkörperchen zur Blutgerinnung. Ziegler's Beiträge zur path. Anatomie Bd. 5 S. 471. 1889, eingehend zusammengestellt und besprochen.

2) E. Ziegler, Thrombose. Separatabdruck aus Eulenburg's Realencyklopädie der gesammten Heilkunde S. 6. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Wien und Berlin.

3) E. Schwalbe, Untersuchungen zur Blutgerinnung S. 78. Verlag von F. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1900.

4) F. Müller, Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen und des Fibrins bei der vitalen extravasculären Gerinnung. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie Bd. 23 S. 498. 1898.

Bild, indem die Kerne und eosinophilen Granula sich sehr rasch intensiv rötheten. Es konnte aber auch hierbei an ihnen in den ersten zwei (!) Beobachtungstagen keine Veränderung constatirt werden. Erst am dritten Tage wurden die Kerne etwas heller, die Granula entfärbten sich, aber noch am sechsten (!! ) Tage konnten inmitten völlig conglutindirter Massen ziemlich gut erhaltene Leukocyten constatirt werden, während allerdings einige sich schon etwas früher aufgelöst und ihren Inhalt in der Umgebung verstreut hatten.“ J. Arnold<sup>1)</sup> selbst betont des Oefteren, dass Anzeichen des Zerfalles nach Entnahme des Blutes an Leukocyten fehlen, und doch sollen die Blutplättchen zum Theil von Leukocyten stammen.

Besonders eifrig wird von J. Arnold und seiner Schule die Entstehung der Blutplättchen aus rothen Blutkörperchen auf dem Wege der Erythrocytolypse, Erythrocytorrhesis und Erythrocytosis vertheidigt. In einem demnächst erscheinenden ausführlichen Referat von E. Schwalbe, das der Herr Referent so liebenswürdig war, mir zur Verfügung zu stellen, findet man die diesbezüglichen Anschauungen niedergelegt und anderen Anschauungen kritisch gegenübergestellt. E. Schwalbe unterscheidet an einem anderen Orte<sup>2)</sup> folgende Blutplättchen:

1. Hämoglobinhaltige:
  - a) mit Innenkörper,
  - b) ohne solchen;
2. hämoglobinlose:
  - a) mit Innenkörper,
  - b) ohne solchen

oder, indem mehr Gewicht auf den Innenkörper gelegt wird,

1. Plättchen mit Innenkörper:
  - a) hämoglobinhaltige,
  - b) hämoglobinlose;
2. Plättchen ohne Innenkörper:
  - a) hämoglobinhaltige,
  - b) hämoglobinlose.

Aus dieser Eintheilung scheint hervorzugehen, dass E. Schwalbe den Namen von Blutplättchen Gebilden zulegt, die im Bizzozero-

1) J. Arnold, Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung. Virchow's Archiv Bd. 150 S. 444. 1897.

2) Wiener klin. Rundschau 1903 Nr. 9.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

schen Sinne gar keine sind. Niemals sieht man von den Unmengen von Blutplättchen, die man auf unsere oben beschriebene Weise erhält, auch nur ein einziges gefärbt.

Schon von anderer Seite<sup>1)</sup> ist auf die ungewöhnlich lange Beobachtungsdauer und auf die besonderen Umstände hingewiesen worden, unter denen J. Arnold und seine Schule untersuchen. Man kann in Blutpräparaten mehrere Stunden oder Tage nach ihrer Anfertigung allerdings Gebilde in der Grösse von Blutplättchen sehen, aber diesen geht ab, was die Bizzozero'schen Blutplättchen so sehr charakterisirt: die ausserordentliche Vulnerabilität. In unserem Präparate bleibt kein Blutplättchen, wenn nicht conservierende Mittel zugefügt werden, vom schliesslichen Zerfalle verschont; es sind eben die Bizzozero'schen Blutplättchen.

J. Arnold stützt sich so sehr auf Untersuchungen in starker Jodkaliumlösung. Es ist aber eine Thatsache, dass Jodkaliumpräparate meist durch Jodsäure verunreinigt sind; ich habe mich bei gelegentlichen Eisenbestimmungen nach der jodometrischen Methode immer wieder davon überzeugen können. Nun schildert aber M. Lavdowsky<sup>2)</sup> als Wirkung der Jodsäure auf die rothen Blutkörperchen:

„Von den Tausenden rother Elemente, welche sich im Gesichtsfelde befinden, quellen mehrere Zehntel sehr rasch auf, platzen und gehen auf diese Weise zu Grunde, ohne irgend welche Veränderungen zu zeigen. Die anderen Körperchen behalten, sobald sie ihr Hämoglobin verloren... haben, nur ihre Stromata bei, welche in der Form kleiner geschrumpfter Bläschen (sic!) in der Flüssigkeit flottiren.“ In einer dritten Reihe von Blutkörperchen soll dann das sogenannte „Nucleoid“ oder der Loewit'sche Innenkörper erscheinen.

Man sieht, die Jodsäure wirkt stark destruierend auf rothe Blutkörperchen; es entstehen Gebilde, die mit Blutplättchen verwechselt werden können. Sehr schön erhält man z. B. auch hämoglobinhaltige Tröpfchen, wenn man den Objectträger mit dem Blutpräparat nur einen Moment auf die Ehrlich'sche Kupferplatte bringt, dorthin, wo der Toluoltropfen gerade zu sieden anfängt, aber diese Tröpfchen haben mit Blutplättchen auch nicht das Geringste zu thun, ebenso wenig wie die Gebilde, die man z. B. in Sodalösung aus rothen Blutkörperchen entstehen sieht.

1) H. Hirschfeld, Zur Blutplättchenfrage. Anatom. Anzeiger Bd. 20 S. 605. 1902.

2) A. a. O. S. 9.

Denselben Standpunkt wie J. Arnold, E. Schwalbe, F. Müller und Feldbausch nehmen auch E. Ziegler<sup>1)</sup> und seine Schule ein. So hat K. Wlassow<sup>2)</sup> eine Arbeit veröffentlicht, als deren Resultat mitgeteilt wird, „dass sowohl die Bildung der Blutplättchen und des Thrombus als die extra- und intravasculäre Gerinnung des Blutes mit dem Prozesse der Erythrochisis und Erythrolisis verbunden ist resp. von demselben abhängt“. Derartige Veränderungen an rothen Blutkörperchen mögen unter bestimmten, oft recht unnatürlichen Bedingungen zu Stande kommen, aber was daraus entsteht, sind eben keine typischen Blutplättchen.

Aus alledem scheint bei möglichst unparteiischer Würdigung der Sachlage hervorzugehen, dass die Annahme einer unmittelbaren Entstehung von Blutplättchen aus weissen oder rothen Blutkörperchen oder aus beiden zugleich mehr gegen als für sich hat.

Demnach bleibt nichts Anderes übrig, als sie als präexistente Gebilde zu betrachten, die als fertige Elemente mit den rothen Blutkörperchen so wenig etwas zu thun haben wie die weissen mit den rothen. Wie es in den ersten Stadien ihrer Entwicklung steht, darüber lässt sich zur Zeit gar nichts sagen. Ich muss gestehen, dass ich meine Untersuchungen begonnen hatte mit der Absicht, zu prüfen, ob die Blutplättchen nicht in irgend einer Beziehung zu den amöboiden Sternzellen der Leber ständen; allein, es waren bezüglich der Plättchen so viele Vorfragen zu erledigen, dass diese Prüfung auf eine andere Zeit verschoben werden musste.

Die Präexistenz der Blutplättchen ist nun, abgesehen davon, dass man per exclusionem dazu kommt, in so überzeugender Weise schon von J. Bizzozero dargethan worden, dass man sich eigentlich wundern muss, wie solche Controversen entstehen konnten. Man braucht aber gar kein Prophet zu sein, um vorauszusagen, dass Bizzozero schliesslich doch Recht behalten wird; ist doch in der neueren Zeit mit zunehmender Erfahrung auf diesem Gebiete eine entschiedene Tendenz zu ihm hin zu beobachten. Dazu haben nicht wenig die Arbeiten von G. J. Eberth, C. Schimmelbusch und

---

1) A. a. O.

2) K. Wlassow, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Blutplättchen. Ziegler's Beiträge zur path. Anatomie Bd. 15 S. 543. 1894.

C. Laker beigetragen. Besonders der Letztere hat ihre Anwesenheit im strömenden Blute des Fledermausflügels so überzeugend darge-  
gethan, dass man die Loewit'schen Zweifel nicht recht verstehen  
kann. Rechnet man noch die Beobachtung der amöboiden Bewegung  
von H. Deetjen und M. C. Dekhuyzen hinzu, so hat man es  
mit wohlcharakterisirten Gebilden zu thun, deren Hauptmerkmal, die  
ausserordentliche Klebrigkeit und Verletzlichkeit, allein schon genügt,  
um ihnen eine selbstständige Stellung einzuräumen.

Um noch kurz zu den Blutplättchen Stellung zu nehmen, wie  
sie sich in unserem Präparate präsentiren, so kann nur bestätigt  
werden, was von den Anhängern der Präexistenztheorie im All-  
gemeinen behauptet wird. Die trefflichen Abbildungen von  
G. J. Eberth und C. Schimmelbusch und Fr. Kopsch<sup>1)</sup> geben  
die Verhältnisse wohl am besten wieder.

Was zunächst die Gestalt betrifft, so erscheinen sie meist  
als runde, schwach biconvexe Scheibchen, und das ist wohl die  
normale Form, daneben aber noch als bläschen- oder spindelförmige  
Gebilde mit einem oder mehreren Fortsätzen. Die Plättchen mit  
einem Fortsatze machen geradezu den Eindruck von Spermatozoen,  
wie auch öfters hervorgehoben wird. Aus dieser Verschiedenheit  
der Form auf eine verschiedene Genese schliessen zu wollen, ist  
sicherlich falsch. Es ist eben, wie J. Bizzozero schon so ein-  
dringlich hervorgehoben hat, geradezu die Function dieser Gebilde,  
nach Ausscheidung aus den normalen Verhältnissen irgendwo zu  
adhären und nun zu zerfallen, womit aber eine successive  
Aenderung der Form verbunden ist. Und gerade diese typische  
Variation der Form, wie sie sonst keinem Blutbestandtheile in dem  
Maasse zukommt, ist eben das beste Kriterium für eine einheitliche  
Auffassung dieser Gebilde. Von diesem Standpunkte aus ist der  
Streit, ob die Blutplättchen biconcave oder biconvexe Scheibchen  
darstellen, ob sie in der Aufsicht rund oder eliptisch sind u. s. w.,  
belanglos; sie können eben Alles zugleich sein, je nachdem die  
Veränderung mehr oder weniger vorgeschritten ist.

Ganz bestimmt sind sie farblos; unter der grossen Zahl,  
die man auf die geschilderte Weise im Gesichtsfelde erblicken kann,  
ist nicht ein einziges gefärbt. Hämoglobinhaltige Plättchen sind eben

---

1) Fr. Kopsch, Die Thrombocyten (Blutplättchen) des Menschenblutes und  
ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung. *Anatom. Anzeiger* Bd. 19 Nr. 21. 1901.

keine Bizzozero'schen Blutplättchen, sondern offenbar Trümmer von rothen Blutkörperchen.

Sehr verschieden sind auch die Anschauungen darüber, ob der zu beobachtende Innenkörper ein richtiger Kern ist oder nicht. Wer die Kopsch'schen Abbildungen ansieht, möchte sich wohl ohne Weiteres für die Kernnatur entscheiden, wenn man das Gefühl auch nicht unterdrücken kann, als ob die Abbildungen fast zu schön sind. Jedenfalls erhält man mit gutem Delafield'schen Hämatoxylin nach längerer Einwirkung deutliche Färbung eines Plättchenbestandtheiles, der etwa der Grösse eines Kernes der mehrkernigen Leukocyten entspricht, wenn auch meist schwächer gefärbt als dieser.

Ein angesehener Histologe äusserte mir gegenüber in Bezug auf die Kopsch'schen Abbildungen, dass die so sehr verschiedene Grösse der Kerne ihm gegen die Zellnatur der Plättchen zu sprechen scheine; allein es kommt auch hier wohl dasselbe Moment in Betracht, das für die Erklärung der so variirenden Gestalt der Plättchen herangezogen wurde: die ausserordentliche Veränderlichkeit der Gebilde. Man vergleiche nur die Kopsch'schen Abbildungen auf Seite 544, wo möglichst normale Plättchen dargestellt sind, mit den sehr zutreffenden Abbildungen auf Seite 549, wo die Plättchen im Zerfalle begriffen sind; zu welch mächtigem Gebilde ist der Kern in dem Plättchen rechts unten angeschwollen. Dass also Uebergänge von kleinen zu grossen Kernen vorhanden sein müssen, erscheint demnach sehr plausibel.

Was ferner den Umstand betrifft, dass die Plättcheninnenkörper sich mit Hämatoxylin schlechter färben als z. B. die Zellkerne der Leukocyten, so müsste man sich eigentlich wundern, wenn dies nicht der Fall wäre. Gebilde, die so rapide dem Untergange preisgegeben sind, können doch nicht dieselbe Tinktionskraft besitzen wie Leukocyten, die man eventuell tagelang beweglich erhalten kann. Man muss also diese geringere Tinktionskraft geradezu verlangen.

Bedeutsam für die Entscheidung über die Kernnatur des Innenkörpers ist auch sein Verhalten der verdünnten Essigsäure gegenüber. Sowie der Kern der Leukocyten in dieser nach einiger Zeit der Einwirkung mitten aus dem Protoplasma heraus und an die Oberfläche tritt, sieht man in ganz analoger Weise am Blutplättchen ein punkt- bis stäbchenförmiges Gebilde eine polare Stellung einnehmen. Sollte dieses auffällige, für Leukocyt und Blutplättchen gleichartige Verhalten nur ein Zufall sein?!

Nach alledem scheint mir die Kernnatur des Innenkörpers wahrscheinlich zu sein, glaubt doch auch L. Lilienfeld<sup>1)</sup>, Nuclein in den Plättchen unzweifelhaft nachgewiesen zu haben.

Bezüglich der amöboiden Bewegung der Blutplättchen stehen mir nur wenig Erfahrungen zu Gebote. Zwar war gelegentlich auf Deetjen-Agar Bewegung zu sehen, aber doch sehr unvollkommen, während die Leukocyten geradezu rasten. Da aber nur wenig Versuche angestellt wurden, ist ein definitives Urtheil nicht möglich.

Sehr schön ist bei dem massenhaften Gehalte unseres Präparates an Plättchen der typische Zerfall zu beobachten. Fr. Kopsch hat davon eine zutreffende Beschreibung geliefert<sup>2)</sup>, die durch sehr gute Abbildungen illustriert wird. Das Wesentliche ist, dass die zuerst zackigen Blutplättchen sich geradezu aufblähen, kolbige Fortsätze treiben, die zum Theil platzen, so dass schliesslich nur schollige Massen übrig bleiben, während ein Theil der Plättchen-substanz offenbar in Lösung geht. Manche Plättchen verschwinden auch ganz. Darauf dauert es nicht lange, bis die Fibrinfäden anschliessen, an einem bestimmten Orte in um so grösserer Menge, je mehr Plättchen dort typisch zerfallen sind. Was von Blutplättchen übrig geblieben ist, bildet die typischen Gerinnungscentren, von denen aus die Fibrinfäden meist radienförmig ausstrahlen. Man kann sagen, dass es kaum ein Blutplättchen gibt, das nicht in das Fibrinnetz direct mit einbezogen wäre, und das Alles in einem Präparate, in dem in so und so vielen Gesichtsfeldern nicht ein rothes oder weisses Blutkörperchen zu sehen ist.

Bringt man mit Absicht diese hinein, so ist auch keine Spur von Veränderungen an ihnen zu beobachten, während die Blutplättchen dem typischen Zerfall preisgegeben sind und die Fibrinfäden anschliessen. Während diese kaum ein zerfallenes Blutplättchen unberührt lassen, ziehen sie an rothen und weissen Blutkörperchen so und so oft vorbei, ohne mit ihnen in Verbindung zu treten.

Wer dieses Bild einmal genau betrachtet hat, kann sich des Gedankens wohl nicht erwehren, dass zwischen Blutplättchenzerfall und Blutgerinnung eine sehr nahe Beziehung bestehen muss.

---

1) L. Lilienfeld, Ueber Blutgerinnung. Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. 20.

2) A. a. O.

### 3. Blutgerinnung.

#### a) Methode zur Ermittlung der Gerinnungszeit.

Wenn die Beziehung der Blutplättchen zur Blutgerinnung aufgedeckt werden sollte, war eine Methode nöthig, die die Gerinnungszeit, das noch am leichtesten angreifbare und gut verwertbare Moment in dem Vorgange der Blutgerinnung, unter möglichst normalen und abgeänderten Verhältnissen rasch und sicher zu bestimmen gestattete. Von einer solchen Methode war zu verlangen:

1. dass sie mit geringen Blutmengen arbeitet, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Falle, die Versuche am Menschen angestellt werden sollten, und dass die Blutentnahme immer in der gleichen Weise vor sich gehen kann;

2. dass sie den normalen Eintritt der Gerinnung möglichst wenig beeinflusst, und

3. dass die Grenze scharf und nicht subjectivem Ermessen anheimgegeben ist;

4. dass die Bestimmung der Gerinnungszeit auch nach Zusatz verschiedener, die Gerinnung beeinflussender Lösungen möglich ist.

C. H. Vierordt<sup>1)</sup> hat schon 1878 eine Methode angegeben, die viel Beachtung gefunden hat und auch überall citirt wird. Die Methode besteht darin, dass in eine etwa 5 cm lange, 1 mm lichte Glascapillare ein Blutstropfen so aufgenommen wird, dass die Blutsäule an einem Ende steht. In das andere Ende der Capillare wird ein sorgfältig gereinigtes, mindestens 10 cm langes weisses Pferdehaar so lange eingeschoben, bis es jenseits der Blutsäule etwas herausragt. Dort wird es gefasst und in kleinen regelmässigen Zeitabständen immer mehr vorgezogen. Solange das Blut flüssig ist, bleibt an dem Haare nichts haften; mit dem Momente der Gerinnung schlagen sich Coagula auf dem Haare nieder, und dies dauert so lange, bis aller Faserstoff abgeschieden ist. Die Zeit, die verstreicht von der Aufnahme des Blutes in die Capillare bis zum Auftreten des letzten Coagulums notirt C. H. Vierordt als Gerinnungszeit. „Es könnte zweckmässiger erscheinen, den Moment zu fixiren, wo eben das erste Coagulum erscheint, um gerade die Zeit des Eintrittes der Gerinnung festzustellen; ich bin davon abgekommen, weil dieselbe nicht so genau zu bestimmen ist,“ schreibt C. H. Vierordt S. 197. Für unsere Zwecke war aber gerade die Bestimmung der Zeit des Eintrittes der Gerinnung nöthig, daher von der Methode kein Gebrauch gemacht werden konnte.

---

1) C. H. Vierordt, Die Gerinnungszeit des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. Archiv für Heilkunde Jahrg. 19, S. 193. 1878.



Eine weitere Methode stammt von A. E. Wright<sup>1)</sup>. Dieser Autor sangte in 6—12 Capillaren von annähernd gleichem Lumen Blut und blies successive in bestimmten Zeitabständen eine Capillare nach der anderen wieder aus, bis er zu der kam, in welcher das Blutgerinnsel das Röhrchen verstopft hatte. Die verflossene Zeit entspricht der Gerinnungszeit. Es sind also für diese Methode 6—12 Tropfen Blut erforderlich.

Weitere Methoden haben T. G. Brodie und A. E. Russel<sup>2)</sup> angegeben, von denen zwei erwähnt werden sollen. Nach der einen Methode bringt man eine Capillare in bestimmten Zeitabschnitten an den Rand eines Blutstropfens und beobachtet, wann Serum statt Blut in die Capillare einsteigt. Tritt Serum ein, dann hat die Gerinnung begonnen.

Die zweite definitive Methode der englischen Autoren, die neuerdings auch von J. H. Pratt<sup>3)</sup> geprüft wurde, beruht darauf, dass, solange das Blut flüssig ist, die rothen Blutkörperchen sich an einander verschieben lassen; im Momente der Gerinnung aber hört diese Verschieblichkeit auf, da die Blutkörperchen zu einander relativ fixirt werden. Die Prüfung auf Verschieblichkeit geschieht mit Hülfe eines leichten Luftstromes, der gegen den Rand eines hängenden Blutstropfens gerichtet wird. Beobachtet wird unter dem Mikroskop<sup>4)</sup>.

Für unsere Zwecke käme auf Grund der gestellten Anforderungen nur die zuletzt genannte Methode in Betracht, aber auch nur für manche Fälle, denn wie sollte man die Gerinnungszeit bestimmen nach Zusatz von Lösungen zum Blute, welche die rothen Blutkörperchen auflösen?! Ausserdem fand J. H. Pratt mit dieser Methode bei verschiedenen Menschen beträchtliche Schwankungen von 2 bis 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Minuten, ohne dass dafür bestimmte Gründe angeführt werden könnten. Ich selbst habe mich davon überzeugt, dass, abgesehen von anderen Momenten, die Grenzbestimmung Manches zu wünschen übrig lässt.

Demnach ist der Wunsch nach einer neuen Methode gerechtfertigt. Ich gebe zunächst eine Beschreibung der Methode, dann experimentelle Belege für ihre Brauchbarkeit.

1) A. E. Wright, On a method of determining the condition of blood coagulability for clinical and experimental purposes, and on the effect of the administration of calcium salts in haemophilia and actual or threatened haemorrhage. British medical journal vol. 2 p. 223. 1893.

2) T. G. Brodie und A. E. Russell, The determination of the coagulation-time of blood. Journal of physiol. vol. 21 p. 403. 1897.

3) J. H. Pratt, Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes und die Blutplättchen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49 S. 299. 1903.

4) Herr Prof. v. Grützner hat den theuren englischen Apparat neuerdings wesentlich vereinfacht, ohne dass er an Güte dem englischen gegenüber verloren hätte. Vgl. die Pratt'sche Arbeit.

## A p p a r a t e.

1. Hohlgeschliffener Objectträger, die ebene Fläche matt. Durchmesser des Hohlschliffes ca. 12 mm.

2. Glassturz (abgesprengter Lampencylinder) zur Bedeckung des Hohlschliffes mit durchgestecktem Thermometer, dessen Quecksilbergefäß bis in die Nähe des Hohlschliffes reicht.

3. Kleines drehbares Tischchen, am besten ein Adjustirtischchen.

4. Glasstab, ca. 18 cm lang und 4—5 mm dick, vom 13.—18. cm zu einem feinen Glasfaden ausgezogen, der gegen die Spitze zu ca. 0,25 mm dick ist. Durch kurzes Hineinhalten der Spitze in die äussere Schicht der Spiritusflamme wird ein kleines Knöpfchen von ca. 0,35 mm Durchmesser angeschmolzen. Man hält sich mehrere solcher Glasstäbe bereit.

5. Aether-Alkohol aa, Spiritusbrenner. Reine weiche Tücher, die keine Fäserchen abgeben.

6. Bürette mit ausgekochtem destillirtem Wasser. Mariottesche Anordnung für constanten Abfluss; dem Glasrohr, das die Verbindung mit der äusseren Luft herstellt, ein Natronkalkröhrchen vorgelegt. Tropfvorrichtung (Gummischlauch, Tropfcapillare, Quetschhahn).

7. Sehr bequem, aber nicht unbedingt nöthig ist ein Jaquet-scher Zeitschreiber oder eine Rennuhr (eine gewöhnliche Uhr thut es auch) oder ein ähnliches zeitmarkirendes Instrument, das man bei Beginn des Versuches laufen lässt, am Ende desselben hemmt, an dem man dann die verflossene Zeit ablesen kann.

## Ausführung des Versuches.

Man reinigt zunächst den Objectträger, insbesondere den Hohlschliff und die nächste Umgebung sorgfältig mit Aether-Alkohol, legt ihn dann auf das drehbare Tischchen und bedeckt mit dem Glassturz.

Alsdann wird der Francke'sche Schnapper zur Blutentziehung hergerichtet, man reinigt sein Messerchen sorgfältig mit Aether-Alkohol und hält es kurze Zeit über die Spiritusflamme. Auf dem Messerchen bringt man zweckmässig mit Feilstrich eine Marke an, bis zu der man es dann immer, annähernd gleiche Dicke der Epidermis vorausgesetzt, in die Haut einschneiden lässt.

Dann lässt man aus der Bürette in den Hohlschliff des Objectträgers einen Tropfen des ausgekochten destillirten Wassers fallen,

nachdem man vorher etwas Wasser hat abfliessen lassen. Der Objectträger wird wieder unter den Glassturz auf das drehbare Tischchen gebracht.

Jetzt wird zur Blutentziehung aus der sorgfältig mit Aether-Alkohol gereinigten Fingerkuppe mit Hülfe des Schnappers geschritten. Den von selbst oder nach leichtem Druck sich entleerenden Blutstropfen lässt man aus möglichst geringer Höhe in den im Hohl-schliff des Objectträgers befindlichen Tropfen Wasser fallen und bedeckt wieder mit dem Glassturz.

Sofort setzt man den Zeitmarkirungsapparat in Gang, notirt die Temperatur und reinigt nun rasch das Knöpfchen und das angrenzende Stück eines der Glasstäbe, indem man es zuerst in Aether-Alkohol taucht, dann in drehender Bewegung zwischen Daumen und Zeigefinger, die mit einem reinen Läppchen bedeckt sind, hindurchzieht und schliesslich damit drei Mal durch die Flamme des Spiritusbrenners fährt. Mit dem so gereinigten Knöpfchen des Glasstabes mischt man auf dem Objectträger am Ende der ersten halben Minute den Tropfen Blut mit dem Wasser, indem man, im Centrum eintauchend, Spiraltouren von immer grösserem Radius beschreibt, ca. 5 ganze Touren; dabei wird die Mischung so ausgebreitet, dass sie den Hohl-schliff annähernd bis zum Rande ausfüllt.

Darauf wird der Glasstab von den Spuren Blut, die daran haften, mit dem Läppchen befreit, wieder mit Aether-Alkohol gereinigt, drei Mal durch die Flamme gezogen. Alsdann dreht man das Tischchen mit dem Objectträger um  $90^{\circ}$ , geht am Ende der ersten Minute mit dem Knöpfchen des Glasstabes ein wenig vom Rande entfernt in das verdünnte Blut ein und fährt langsam in der Richtung eines Durchmessers nahe am Boden des Hohl-schliffes hindurch und nahe am gegenüberliegenden Rande wieder heraus.

Nach jeder weiteren halben Minute beginnt die letztere Procedur von Neuem, also Drehung des Tischchens mit dem Objectträger um  $90^{\circ}$ , Durchfahren mit dem gereinigten Glasstab in derselben Richtung. Dies wird so lange fortgesetzt, bis man mit dem Glasstabe das erste Fibrinfädchen zieht. Dann wird der Zeitmarkirungsapparat arretirt und unter nochmaliger Berücksichtigung der Temperatur die Gerinnungszeit notirt.

Fährt man in der nächsten halben Minute nach dem Ziehen des ersten Fädchens nochmals mit dem Glasstabe hindurch, so haftet

jetzt meist schon ein recht ansehnliches Gerinnsel, oft auch schon der ganze Blutkuchen. Die Grenze ist scharf.

Nach Beendigung des Versuches wird der Objectträger mit destillirtem Wasser abgespült und mit einem sauberen Lappchen sorgfältig abgetrocknet.

Das Alles klingt in der Beschreibung sehr umständlich, ist aber in der Ausführung sehr einfach. Hält man sich genau an die Vorschrift, und dies ist nöthig, denn an der Methode ist nichts zu viel und nichts zu wenig, so differiren die kurz auf einander folgenden Bestimmungen, gleiche Temperatur vorausgesetzt, höchstens um eine halbe Minute.

#### Begründung der Methode.

Was zunächst die Blutgewinnung betrifft, so hat sich gezeigt, dass wenn man nur auf die beschriebene Weise sauber verfährt und der Blutstropfen leicht ausfliesst, von dieser Seite aus eine störende Beeinflussung nicht zu befürchten ist, sei es, dass man das Blut einige Male von demselben Finger oder von verschiedenen Fingern bezieht. Hat man zu stark drücken müssen, um den Blutstropfen zu erhalten, so ist eine deutliche Beschleunigung der Gerinnung zu constatiren. Ob der Blutstropfen etwas kleiner oder grösser ist, ist auch ohne Belang.

Es war nun klar, dass für eine möglichst genaue Ermittlung der Gerinnungszeit in dem so gewonnenen Tropfen nur dann etwas zu erwarten war, wenn die Gerinnung unter möglichst constanten Bedingungen vor sich gehen konnte. Vor Allem kam die Unterlage für den Blutstropfen in Frage. Glas lässt sich hier schon der leichten Reinigung wegen am besten verwenden. Nun ist es aber durchaus nicht gleichgültig, wie gross man die Glasunterlage wählt; es muss also hier eine Begrenzung für die Ausbreitung des Tropfens möglich sein, und dies gelingt am besten mit dem hohlgeschliffenen Objectträger, dessen übrige Fläche matt ist. Ueber den Rand von mattem Glas breitet sich z. B. Wasser nicht aus, auch wenn man 3 bis 4 Tropfen in den Hohlsliff bringt, der besonderen Adhäsionsverhältnisse halber; stellt sich doch auch ein Tropfen Wasser auf matter Glasfläche sehr hoch ein.

Die Verdünnung des Blutstropfens mit einem Tropfen destillirten Wassers wurde desshalb gewählt, einmal um den ge-

rinnungsbefördernden Einfluss der Verdunstung zu beseitigen, und dann, weil die Grenze durch den Zusatz des Wassers viel deutlicher wird. Nimmt man einen unverdünnten Tropfen Blut und schliesst die Verdunstung nicht vollkommen aus, was schwer gelingt, so kann man oft schon vom Anfang an feinste Fädchen ziehen, wenn die Hauptgerinnung auch später beginnt. Zudem hat der Zusatz von einem Tropfen Wasser zu einem Tropfen Blut keinen Einfluss auf die Gerinnungszeit, wie gezeigt werden soll.

Der Zusatz des einen Tropfen Wassers ist aber auch noch aus einem anderen Grunde von Vortheil. Für die nachfolgenden Untersuchungen kam besonders noch in Betracht, dass der Einfluss verschiedener Stoffe auf die Blutgerinnung geprüft werden sollte. Es mussten diese Stoffe also in Lösung (meist in destillirtem Wasser) zugefügt werden, das Blut also verdünnt werden. Da war nun sehr von Vortheil, dass die normale Gerinnungszeit schon an einem mit dem Lösungsmittel allein verdünnten Blute ermittelt werden konnte. Es steht aber auch nichts im Wege, zur Verdünnung physiologische NaCl-Lösung zu verwenden. Die Gerinnungszeit ändert sich dadurch nicht.

Das Durchfahren mit feinen, sorgfältig gereinigten und durch die Flamme gezogenen Glasstäben hat auf den Ablauf der Gerinnung fast gar keinen Einfluss; es ist ja schon von Zahn gezeigt worden, dass nach dem Eintauchen solcher Glasstäbe das Blut flüssig bleibt. Ganz gleichgültig ist das Durchfahren nicht; fährt man drei Mal hinter einander statt ein Mal nach jeder halben Minute hindurch, so ist eine deutliche, wenn auch nur geringe Gerinnungsbeschleunigung zu constatiren. Hierbei wird allerdings der Glasstab erst nach jedem dritten Durchfahren gereinigt, daher wohl zum Theil die Beschleunigung.

Die Drehung des Objectträgers hat sich aus folgendem Grunde als nöthig erwiesen. Nach Zusatz des Wassers zum Blute löst sich ein Theil der rothen Blutkörperchen auf, ein anderer Theil bleibt erhalten und senkt sich zu Boden. Führt man nun immer in derselben Richtung durch das Blut hindurch, so schiebt man die rothen Blutkörperchen nach dem gegenüberliegenden Rand auf einen Haufen. Es ist aber besser, wenn diese möglichst gleichmässig vertheilt sind. Man erreicht dies durch die Drehung, denn nach einer Drehung um  $180^\circ$  werden die an den Rand geschobenen rothen Blutkörperchen wieder zurückgeschoben.

Man kann übrigens den bevorstehenden Eintritt der Gerinnung an den übrig gebliebenen rothen Blutkörperchen dadurch voraussehen, dass diese in der etwas gelatinös werdenden Flüssigkeit in der Lage, wohin man sie schiebt, fixirt werden, während sie vor Eintritt der Gerinnung sich wieder zu senken bestreben.

Möglichst genaue Temperaturbestimmung ist unerlässlich, da ein ganz beträchtlicher Einfluss der Temperatur besteht. Am besten wäre, stets bei derselben Temperatur zu untersuchen<sup>1)</sup>. Für die folgenden Versuche wurde die Abhängigkeit der Gerinnungszeit von der Temperatur ermittelt und die bei einer bestimmten Temperatur gefundene Gerinnungszeit in Beziehung zu der bei dieser Temperatur zu erwartenden Gerinnungszeit gesetzt. — Da auch die Höhenlage, in der die Versuche angestellt werden, nicht ganz ohne Einfluss zu sein scheint, so wäre auch diese zu beachten.

Ferner hat man damit zu rechnen, dass wahrscheinlich eine periodische tägliche Schwankung in der Gerinnungszeit stattfindet, so, dass in den späteren Mittagsstunden ein Minimum der Gerinnungszeit zu constatiren ist. Man hat also auch darauf Rücksicht zu nehmen.

#### Experimentelle Belege für die Brauchbarkeit der Methode.

Man könnte zunächst denken, dass die Grösse des Blutstropfens von Einfluss auf die Gerinnungszeit wäre. Um darüber orientirt zu sein, innerhalb welcher Grenzen die Grösse des Tropfens bei unserer Art der Blutentnahme schwankt, wurde folgender Versuch angestellt<sup>2)</sup>:

Der Schnapper wurde mit Hülfe einer Marke so eingestellt, dass der Schnitt gleich tief in die Haut erfolgen musste. Von drei Fingern der rechten und linken Hand wurde dann jeweils ein Blutstropfen entnommen, in ein sorgfältig gereinigtes und dem Exsiccator entnommenes Wägegläschen fallen gelassen und gewogen. Für jeden Tropfen wurde ein neues Wägegläschen benutzt. Bei der Blut-

---

1) Verfasser ist damit beschäftigt, die Apparate so abzuändern, dass bei constanter Temperatur untersucht werden kann.

2) Der mittlere Barometerstand bei allen folgenden Versuchen betrug 735 mm Hg.

entnahme wurde darauf geachtet, dass der Blutstropfen senkrecht von der Schnittstelle herabfiel und nicht erst an der Haut entlang glitt.

Versuch vom 11. Juni 1908.

Fortlaufende Nr. des Versuches	Blutentnahme	Gewicht des Blutstropfens g	Bemerkungen	
1.	{ rechts, fünfter Finger (r 5)	{ 0,0382		
2.				0,0417
3.				0,0463
4.	{ links, fünfter Finger (l 5)	{ 0,0395		
5.				0,0492
6.				0,0390
				Mittlere Temperatur 18,3°

Mittlere Temperatur 18,3°

Mittleres Gewicht . . . . . 0,0423

Grösste Abweichung von Mittel . . . { + 0,0069 = 16,3%  
- 0,0041 = 9,7%

Ein zweiter Versuch ergab ähnliche Resultate.

Man sieht also, dass die Grösse des Blutstropfens beträchtlich schwankt, es hat dies aber keinen Einfluss auf die Gerinnungszeit, wie gleich gezeigt werden soll.

Um aber wenigstens die Grösse des Wassertropfens gleich zu machen, wurde die Mariotte'sche Anordnung für constanten Abfluss getroffen. Ein Versuch zeigt, dass dadurch die Grösse der Wassertropfen sich ziemlich gleich machen lässt.

Versuch vom 12. Juni 1908.

Fortlaufende Nummer	Gewicht des Wassertropfens g	Bemerkungen
1.	0,0324	Annähernd constante Temperatur
2.	0,0321	
3.	0,0326	
4.	0,0329	
5.	0,0331	
6.	0,0332	

Mittleres Gewicht . . . . . 0,0327

Grösste Abweichung von Mittel . . . { + 0,0005 = 1,5%  
- 0,0006 = 1,8%

Jetzt zu dem Versuche, der beweisen soll, dass die Verdünnung und die verschiedene Grösse der Blutstropfen keinen Einfluss auf die Gerinnungszeit ausübt.

**Versuch vom 12. Juli 1908.**

Bei den Einzelversuchen wurde einerseits die Gerinnungszeit eines Tropfens Blut mit einem Tropfen  $H_2O$  vermischt, andererseits die zweier Tropfen Blut bestimmt; in letzterem Falle wurde eine kleine feuchte Kammer übergestülpt.

Zeit	Blut-entnahme	verdünnt unverd.	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.	Bemerkungen
10 h 43'	75	verdünnt	7 $\frac{1}{2}$	18,5	Von der 3. Minute an hier und da feinste Fädchen, aber noch keine totale Gerinnung.
10 h 48'	74	unverd.	7	19,0	
11 h 15'	73	unverd.	7	19,0	Vor der 7. Minute keine Fädchen.
11 h 33'	75	unverd.	7	19,0	Keine Fädchen vorher.
11 h 46'	74	verdünnt	6	19,0	
11 h 57'	73	verdünnt	7	19,0	

In der That wird durch die Verdünnung kein Fehler eingeführt. Selten verläuft der Versuch mit unverdünntem Blut so günstig, dass keine vorläufigen Fädchen gezogen werden.

Um nun zu zeigen, dass es keinen Einfluss hat, wenn man die Glasstäbe in aufeinanderfolgenden Versuchen wechselt, was der Zerbrechlichkeit wegen vorkommen kann, diene folgender Versuch.

**Versuch vom 9. Juni 1908.**

Glasstab a: Durchmesser am Köpfchen 0,66 mm, am Halse 0,43 mm  
 Glasstab b: " " " 0,62 " " " 0,29 "  
 Glasstab c: " " " 0,68 " " " 0,57 "

Zeit	Blut-entnahme	Glasstab	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.
4 h 10'	74	a	9 $\frac{1}{2}$	18,5
4 h 28'	73	b	9 $\frac{1}{2}$	18,5
4 h 43'	72	c	10	18,5

Die Verschiedenheit der Glasstäbe hat also keinen Einfluss.

Wohl aber ist von Einfluss, ob man ein Mal oder öfters hinter einander nach jeder halben Minute durch das verdünnte Blut fährt.



## Versuch vom 8. Juni 1908.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.	Bemerkungen
2h 40'	15	18	17,0	Je ein Mal nach jeder halben Minute durch- gefahren
2h 52'	14	12 $\frac{1}{2}$	17,5	
3h 18'	13	18	17,5	
3h 50'	12	10	17,5	Je drei Mal nach jeder halben Minute durch- gefahren
4h 7'	r 5	10 $\frac{1}{2}$	17,5	
4h 25'	r 4	11	17,5	

Die Gerinnung wird also durch das häufigere Durchfahren etwas beschleunigt, wobei man freilich bedenken muss, dass das dreimalige Durchfahren hinter einander geschah, ohne jedes Mal den Glasstab zu reinigen.

Andererseits ist aber auch nothwendig, dass das einmalige Durchfahren nach jeder halben Minute vom Beginn des Versuches an geschieht.

Man darf sich also das Durchfahren in den ersten Minuten, in der Annahme, dass das Blut innerhalb dieser Zeit doch nicht gerinnt, nicht ersparen; offenbar wird durch das regelmässige Durchfahren auch für eine gleichmässige Mischung gesorgt, wie folgender Versuch wohl beweist.

## Versuch vom 9. Juni 1908.

Auf einen normalen Versuch folgen zwei Versuche, in welchen erst von der achten Minute an alle halbe Minuten durchgefahren wird, dann folgen wieder zwei normale Versuche.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.	Bemerkungen
2h 30'	15	10 $\frac{1}{2}$	18,0	Nach der achten Minute erst durchgefahren idem
2h 50'	14	12	18,5	
3h 12'	13	18 $\frac{1}{2}$	19,0	
3h 30'	12	10	19,0	
3h 46'	r 5	10	19,0	

Es ist nun gleichgültig, ob man das Blut immer von verschiedenen Fingern entnimmt, wie bei den bisherigen Versuchen, oder auch einige Male von demselben Finger.

**Versuch vom 27. Juni 1908.**

Das Blut wurde in der ersten Serie drei Mal hinter einander von 14, dann von 15 entnommen.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.
4 h 5'	14	7 $\frac{1}{2}$	20,0
4 h 20'	14	8	20,0
4 h 34'	14	8	20,0
5 h 38'	15	8	20,0
5 h 52'	15	8	19,5
6 h 5'	15	7	20,0

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Methode, wenn man sich an die Vorschriften hält, brauchbare Resultate gibt. Die grossen Verschiedenheiten in den Gerinnungszeiten, die noch J. H. Pratt nach der Brodie-Russell'schen Methode fand, existiren bei unserer Methode nicht. Dabei ist die Methode auf ca. eine halbe Minute genau definirt; weiter zu gehen, scheint nicht im Sinne des ganzen Gerinnungsvorganges gelegen zu sein.

Da noch gezeigt werden wird, dass die Methode an Genauigkeit bei Versuchen an verschiedenen Individuen nicht verliert, und mit Rücksicht darauf, dass sie nur mit einem Tropfen Blut arbeitet, kann sie wohl auch für klinische Zwecke empfohlen werden.

**b) Einige Versuche zur Blutgerinnung.****Einfluss der Temperatur auf die Gerinnung.**

Bekannt ist der grosse Einfluss der Temperatur auf die Blutgerinnung, nicht bekannt ist aber meines Wissens die genauere Abhängigkeit der Gerinnungszeit von der Temperatur, so, dass man eine Curve construiren könnte. Mit Hülfe der beschriebenen Methode wurde eine diesbezügliche Bestimmung ausgeführt.

Die Anordnung war folgende: In einem grossen Wasserbade stand ein mit Wasser gefüllter kupferner Hohlcyylinder, der mit einem drehbaren Deckel versehen war. Durch Eintragen von Eis in das Wasserbad und den Hohlcyylinder wurde dieser und damit der Deckel zunächst abgekühlt, durch Rührer für gleichmässige Vertheilung der Tempera-

tur gesorgt und, wenn eine annähernde Constanz der Temperatur auf dem Deckel eingetreten war, der Objectträger mit dem Tropfen Wasser im Hohlsliff auf den Deckel aufgelegt. Sobald dieser die Temperatur des Deckels angenommen hatte, wurde mit dem Gerinnungsversuche begonnen. Die Temperaturmessung geschah mit Hilfe eines feinen Geissler'schen Thermometers.

Nach Beendigung des Versuches wurde um einige Grade erwärmt und bei dieser neuen Temperatur wieder ein Versuch angestellt. So wurden sieben Versuche zwischen 6,3 und 39,8° C. ausgeführt.

Versuch vom 18. Juni 1906.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungszeit in Minuten	Temp. ° C.	Bemerkungen
3h 45'	15	nach 45 Minuten noch keine Ge- rinnung	6,3	Zimmertemperatur 18° C.
4h 50'	18		13,7	
5h 22'	11	18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	17,9	
5h 40'	5	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24,2	
6h 8'	4	4	28,0	
6h 32'	15	3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	34,7	
6h 58'	14	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	39,8	

Zeichnet man eine Curve, so erhält diese nach graphischer Interpolation folgende Gestalt (Fig. 1).

Die Curve lässt an Regelmässigkeit nichts zu wünschen übrig; ihre genauere Discussion behalte ich mir vor.

Jedenfalls geht aus dem Versuche der grosse Einfluss der Temperatur auf die Gerinnungszeit hervor; man sieht, wie nothwendig es ist, bei jedem Gerinnungsversuche genau die Temperatur zu notiren, wenn anders man wirkliche Vergleiche anstellen will. Ja, es ist geradezu erforderlich, die beobachtete Gerinnungszeit bei einer bestimmten Temperatur in Beziehung zu der nach Curve zu erwartenden Gerinnungszeit für diese Temperatur zu setzen. Am besten wäre, man würde bei constanter mittlerer Temperatur von 18° C. untersuchen.

Nur bedingten Wert haben also Bestimmungen, die ohne Rücksicht auf die Temperatur ausgeführt worden sind, denn Abweichungen von der mittleren Temperatur von 18° um 5° nach auf- oder abwärts bedingen Aenderungen der Gerinnungszeit um 35 bez. 90 (!!!) %.

Min. 40

30

20

10

10

20

30

40°C.

Die Abhängigkeit der Blutgerinnungszeit von der Temperatur.

**Die täglichen Schwankungen in der Gerinnungszeit.**

Die genauesten Angaben darüber rühren von C. H. Vierordt<sup>1)</sup> her, der als mittlere Gerinnungszeit Morgens nüchtern 9,63, vor dem Mittagessen 8,84, nach dem Mittagessen 10,19, vor dem Abendessen 8,12, vor dem Schlafengehen 9,65 Minuten fand. Die Versuche wurden im Januar, Februar und Anfang März angestellt. Leider ist die Temperatur nicht berücksichtigt, auch versteht C. H. Vierordt unter Gerinnungszeit die Zeit von der Entnahme nicht bis zum Beginn, sondern bis zum Ende der Gerinnung; es spielt also auch in den Versuchen eventuell die Menge des Fibrins eine Rolle.

Im Folgenden seien die Resultate einer dreitägigen Versuchsreihe, an mir selbst angestellt, mitgeteilt. Untersucht wurde von 6<sup>h</sup> Morgens bis 10<sup>h</sup> Abends alle zwei Stunden. Ausser Frühstück, Mittag- und Abendessen wurde nichts eingenommen; getrunken wurde nur Teinacher Wasser. Am ersten und dritten Tage waren die

---

1) A. a. O.

Zeiten zwischen den Versuchen, abgesehen von einigen Ausgängen und von der Nahrungsaufnahme, nur durch schriftliche Arbeiten ausgefüllt. Am zweiten Versuchstage wurde eine grössere körperliche Anstrengung (fünftündige Jagd) eingeschaltet.

Versuch vom 7. August 1908.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungs- zeit in Minuten	Körper- temperatur ° C.	Zimmer- temperatur ° C.	Bemerkungen
6 h	13	14 $\frac{1}{2}$	—	16,9	7 h 15' Frühstück
8 h	15	9 $\frac{1}{2}$	—	17,1	
10 h	14	8	—	18,6	
12 h	13	7	—	19,4	
2 h	13	5	36,9	19,3	11 h 5'—11 h 40' Ausgang 12 h 45'—1 h 30' Mittag- essen
4 h	15	5 $\frac{1}{2}$	36,9	19,8	
6 h	14	6	36,7	19,7	
8 h	13	7	37,2	19,3	6 h 10'—7 h 30' Ausgang, rasch nach Hause geeilt 7 h 30' bis 7 h 45' Abend- essen
10 h	15	7 $\frac{1}{2}$	36,6	19,2	

Versuch vom 8. August 1908.

Zeit	Blut- ent- nahme	Gerinnungs- zeit in Minuten	Körper- temperatur ° C.	Zimmer- temperatur ° C.	Bemerkungen
6 h	12	12	36,4	15,3	7 h 30'—7 h 45' Frühstück
8 h	12	8	36,6	16,6	
10 h	r 5	8	36,7	17,9	11 h 10'—11 h 40' Ausgang 12 h 50'—1 h 20' Mittag- essen
12 h	r 4	7 $\frac{1}{2}$	36,9	18,6	
2 h	r 3	6 $\frac{1}{2}$	36,8	19,6	4 h 15'—9 h 30' körper- liche Anstrengung
4 h	15	7	36,7	20,3	
9 h 45'	14	5 $\frac{1}{2}$	37,1	19,6	10 h—10 h 15' Abendessen 11 h 20' zuerst warme, dann kalte Douche
11 h 40'	13	6	36,6	19,6	

Aus den Versuchen (S. 68 u. 69) geht hervor, dass im Laufe eines Tages beträchtliche, ziemlich regelmässig verlaufende Schwankungen der Gerinnungszeit, wenn man von Zwischenfällen absieht, stattfinden. Die Gerinnungszeit ist am Morgen am höchsten, nimmt allmählich ab bis 2 h Mittags, um dann wieder allmählich anzusteigen. Dabei ist die Temperatur von allergrösstem Einfluss, doch bleibt, abgesehen von der Temperatur, eine Schwankung bestehen, die man vielleicht als physiologische bezeichnen darf. Das wird am besten klar, wenn man in der Ver-

## Versuch vom 9. August 1908.

Zeit	Blut- entnahme	Gerinnungs- zeit in Minuten	Körper- temperatur ° C.	Zimmer- temperatur ° C.	Bemerkungen
6 h	15	11	36,6	17,8	
8 h	14	8 1/2	36,4	18,9	9 h 30'—9 h 45' Frühstück
10 h	13	7	36,6	19,6	
12 h	12	5	36,5	20,3	1 h—1 h 45' Mittagessen
2 h	15	4 1/2	36,7	21,9	
4 h	14	5 1/2	36,7	21,3	
6 h	13	5 1/2	36,7	21,1	6 h 15'—8 h Ausgang, sehr schwül
8 h	12	5 1/2	37,0	21,4	8 h 15'—8 h 30 Abendessen, sehr schwül.
10 h	15	5 1/2	36,5	21,6	

suchsreihe vom ersten Tage, an dem die Temperatur nur geringe Schwankungen zeigte, den Werthen, die man bei der jeweiligen Temperatur nach der Temperaturcurve erwarten sollte, die wirklich beobachteten Werthe gegenüberstellt, wie folgt:

Zeit	Temperatur ° C.	Gerinnungszeit in Minuten	
		soll	hat
6 h	16,9	12	14 1/2
8 h	17,1	11 1/2	9 1/2
10 h	18,6	9 1/2	8
12 h	19,4	9	7
2 h	19,3	9	5
4 h	19,8	8 1/2	5 1/2
6 h	19,7	8 1/2	6
8 h	19,3	9	7
10 h	19,2	9	7 1/2

Soll: Mittel 9 1/2, grösste Abweichung vom Mittel  $\left\{ \begin{array}{l} + 2 1/2 = 26,3 \% \\ - 1 = 10,5 \% \end{array} \right.$

Hat: Mittel 7 1/2, grösste Abweichung vom Mittel  $\left\{ \begin{array}{l} + 7 = 93,3 \% \\ - 2 1/2 = 33,3 \% \end{array} \right.$

Den zu erwartenden grössten Schwankungen von 26,3 bzw. 10,5 % um einen Mittelwerth stehen die gefundenen Schwankungen von 93,3 bzw. 33,3 % gegenüber. Es liegt daher nahe, an eine von der Temperatur unabhängige tägliche Schwankung der Gerinnungszeit zu denken. Ganz einwandfrei in dieser Richtung wären freilich die Versuche erst, wenn die Gerinnungszeit jeweils bei constanter Temperatur bestimmt worden wäre.

Am zweiten und dritten Beobachtungstage sind die Schwankungen nicht so bedeutend, aber doch vorhanden. Deutlich ist die Be-

schleunigung der Gerinnung am zweiten Versuchstage nach der körperlichen Anstrengung (9<sup>h</sup> 45).

Die Gerinnungszeit bei verschiedenen Individuen unter möglichst gleichen äusseren Bedingungen.

Schlägt man Wagner's Handwörterbuch oder Hermann's Handbuch auf, um sich einmal en bloc zu orientiren, wie es mit den Gerinnungszeiten bei verschiedenen Individuen steht, so kann man in ersterem Bd. 1 S. 102 lesen: „Die Zeit, zu welcher in dem Blute des Menschen diese Veränderung (die Gerinnung) erfolgt, wird von den Beobachtern höchst verschieden angegeben; der eine (z. B. Hewson) setzt 3—4 Minuten, der andere (z. B. Gendrin) 10 Minuten als den normalen Zeitpunkt an. Kein Beobachter stimmt vollkommen mit dem anderen überein.“ Auf Seite 103 gibt dann H. Nasse eine Tabelle, die beträchtliche Schwankungen aufweist.

A. Rollett äussert sich in Hermann's Handbuch Bd. 4 Th. 1 S. 103: „Die Gerinnung des Blutes vollzieht sich nicht mit einem Schlage, sie beginnt unscheinbar und hat bis zu dem Momente, wo keine weitere Ausscheidung von Fibrin aus dem Blute mehr eintritt, einen bestimmten zeitlichen Verlauf. Dieser ist in seinen einzelnen Phasen nur schwer zu verfolgen, zu charakterisiren und zu begrenzen. Es erklärt sich daraus das Schwankende in den Angaben einzelner Beobachter über die Zeit, wann nach der Entfernung des Blutes aus den Gefässen des lebenden Thieres die Gerinnung auftritt.“

Aus allen unseren bisher mitgetheilten Erfahrungen geht aber hervor, dass der Vorgang als solcher doch nicht so schwankend ist, sondern dass vielmehr die bisherigen Methoden der Untersuchung an den schwankenden Angaben die Schuld tragen. A priori ist gar nicht zu erwarten, dass bei verschiedenen Menschen, sofern sie gesund sind, so beträchtliche Schwankungen stattfinden sollten. Angestellte Versuche haben dies in der That bestätigt. Die mitzutheilende Reihe von Beobachtungen ist zunächst noch klein, doch ist an ihrer Richtigkeit wohl nicht zu zweifeln, da sie keine einzige Ausnahme aufweist (cf. S. 71).

Man sieht also, dass die Gerinnungszeiten bei den verschiedensten Individuen an verschiedenen Tagen, bei annähernd gleicher Temperatur und bei annähernd gleicher Tageszeit untersucht, nahezu gleich sind.

## Versuche vom 27. Juni, 2. und 5. Juli 1908.

Das Blut wurde jeweils von 14 entnommen, die grösste Zahl der Untersuchten war Studenten.

Datum 1908	Zeit	Name	Alter	Gerinnungs- zeit in Minuten	Temperatur ° C.
27. Juni	4h 52'	Herr B.	24	7	20,5
"	5h 6'	" Z.	21	7	20,5
"	5h 21'	" N.	70	7 <sup>1/2</sup>	20,0
2. Juli	5h 48'	" H.	25	5	22,0
5. "	2h 43'	" G.	24	7	20,5
"	2h 52'	" M.	20	6 <sup>1/2</sup>	21,0
"	3h 3'	" R.	22	6 <sup>1/2</sup>	21,0
"	3h 55'	" H.	20	7	21,5
"	4h 8'	" K.	20	7	21,0
"	4h 19'	" M.	21	7	21,0
"	4h 30'	" R.	19	6	21,0
"	4h 40'	" M.-R.	20	6	21,0
"	4h 50'	" M.	20	6 <sup>1/2</sup>	21,0
5. Aug.	5h 4'	" B.	31	6	21,0

Die schwankenden Angaben der anderen Autoren erklären sich wohl zum grössten Theile, abgesehen von der angewandten Methode, aus der Nichtberücksichtigung der Temperatur. Untersucht man bei gleicher Temperatur oder reducirt mit Hülfe der Temperaturcurve, so wird sich wohl stets, normale Verhältnisse vorausgesetzt, eine Uebereinstimmung der Gerinnungszeiten bei verschiedenen Individuen ergeben.

## 4. Blutplättchen und Blutgerinnung.

Die Blutgerinnung ist zur Zeit wieder ein actuelles Thema, leider ist aber eine Einigung über das Wesen des ganzen Vorganges noch nicht erzielt. Die chemischen Methoden haben wohl manche Aufklärung gebracht, aber bei der Complicirtheit der in Betracht kommenden Substanzen ist an eine befriedigende Lösung der Frage auf diesem Wege zunächst noch nicht zu denken. Mehr ist vielleicht momentan von morphologischen und physiologischen Beobachtungen zu erwarten, und von dieser Annahme aus wurden die folgenden Versuche angestellt.

Es lag nahe, nachdem es gelungen war, Blutplättchen in grosser Menge und isolirt von den anderen Formbestandtheilen des Blutes, suspendirt im eigenen Plasma, zu erhalten, den zuerst von J. Bizzozero sehr bestimmt behaupteten, später vielfach bestrittenen Einfluss dieser Gebilde auf die Blutgerinnung zu prüfen. Ich will voraus-



schicken, dass diese Prüfungen eine sehr nahe Beziehung zwischen Blutplättchen und Blutgerinnung ergeben haben.

Sieht man sich zunächst in der Literatur um, die E. Schwalbe<sup>1)</sup> in der letzten Zeit wieder ausführlich zusammengestellt hat, so muss man sich wundern, wie wenig beweiskräftig die grundlegenden Versuche Bizzozero's in der Folgezeit befunden wurden. Zwar gibt man in neuester Zeit meistens einen Einfluss der Blutplättchen auf die Blutgerinnung zu, aber indem man die Blutplättchen aus den weissen oder rothen Blutkörperchen oder aus beiden unmittelbar entstehen lässt, lässt man auch die Blutgerinnung von dem Zerfalle der weissen und rothen Blutkörperchen abhängen.

Nun ist aber an eine unmittelbare Entstehung von Blutplättchen aus den anderen Formbestandtheilen des Blutes gar nicht zu denken, da es präexistente Gebilde sind, wie sich früher ergeben hat, und somit bleibt nichts Anderes übrig, als den wahren Bizzozero'schen Blutplättchen schon per exclusionem eine Rolle bei der Blutgerinnung zuzuerkennen.

Nun gibt es aber gerade unter den besten Kennern von Blutplättchen zwei, die die Betheiligung derselben bei der Blutgerinnung unbedingt leugnen, und das sind C. H. Eberth und C. Schimmelbusch. „Wenn man einen Blutstropfen unter dem Mikroskope einige Zeit beobachtet, so kann man neben den — charakteristischen Veränderungen der Plättchen und Plättchenhaufen den Beginn der Ausscheidung des fadigen Faserstoffes wahrnehmen. Beide Vorgänge finden dann später auch ziemlich gleichzeitig ihren Abschluss und laufen somit einigermassen parallel. Dieser Parallelismus ist es offenbar gewesen, der eine Reihe von Forschern zur Annahme eines causalen Zusammenhanges zwischen Blutplättchenveränderung und Blutgerinnung angeregt hat,“ fängt das diesbezügliche Kapitel in der Arbeit über „die Thrombose“ an und schliesst mit der Behauptung, „dass die Blutplättchen in keiner Weise die Blutgerinnung bedingen“<sup>2)</sup>.

Untersuchen wir einmal die Gründe, die C. H. Eberth und C. Schimmelbusch zu ihrer Behauptung veranlasst haben. Diese Autoren haben die Blutgerinnung in der Weise verfolgt, dass sie auf einen hohlgeschliffenen Objectträger, 1 cm von dem Hohl-schliff entfernt, einen kleinen Tropfen Blut brachten, ihn durch

1) E. Schwalbe, Untersuchungen zur Blutgerinnung. Verlag von Vieweg & Sohn, Braunschweig 1900.

2) A. a. O.

Auflegen eines Deckglases ausbreiteten und letzteres dann schnell mit einem Ruck über den Hohlsliff schoben. Das Deckglas wurde umrandet und die centralen Partien beobachtet.

Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, dass dieses Verfahren bei der grossen Vulnerabilität der Blutplättchen doch ein wenig rücksichtsvolles ist; es können dabei Blutplättchen gewaltsam zerstört und ihre Beziehung zur Blutgerinnung dadurch verwischt werden.

In dem so nicht gerade schonend hergestellten Präparate constatirten die Verfasser nun nach 1—2 Minuten das Auftreten ganz dünner, spindelförmiger, 5—20  $\mu$  langer, am Deckglas klebender Nadeln, die mit den nadelförmigen Krystallen der Margarinsäure Aehnlichkeit haben sollen; es sind die Fibrinnadeln, die allmählich zahlreicher und dicker werden, in ihrer Ablagerung aber absolut keine Vorliebe für irgend eines der körperlichen Elemente zeigen sollen.

Insbesondere letztere Beobachtung steht im Widerspruch mit denen fast aller übrigen Beobachter. Schon Ranvier<sup>1)</sup> gibt ein Bild, das deutlich zeigt, wie die Fibrinfäden mit den körperlichen Elementen in Beziehung treten, und in einer der neuesten Arbeiten mit sehr guten Abbildungen, in der von Fr. Kopsch<sup>2)</sup>, ist diese Beziehung deutlich zu sehen. Ich kann nur rathen, einmal auf die von mir beschriebene Weise ein Blutplättchenpräparat herzustellen; ist darin die Fibrinabscheidung beendet, so wird man kaum ein Blutplättchen sehen, an dem die Fibrinfäden nicht adhären, während sie die rothen und weissen Blutkörperchen vielfach unberührt lassen.

Auch darf man wohl kaum von Fibrinnadeln in dem Sinne sprechen, wie man von Margarinsäurenadeln spricht; wenn auch vielleicht ein Krystallisationsprocess vorliegt, so geht den Fibrinabscheidungen doch das ab, was eine Krystallnadel charakterisirt, eine gewisse Starrheit und Begrenzung.

Auf Seite 41 wird dann auf die grosse Klebrigkeit der Fibrinfäden hingewiesen und an die noch grössere Klebrigkeit der veränderten Blutplättchen erinnert; aus dieser gemeinsamen Eigenschaft sei die oft innige Verbindung beider Elemente und ihr öfteres Zusammenliegen zu verstehen. Oben dagegen wird behauptet, dass die Anordnung der einzelnen Krystalle unabhängig von den körperlichen Elementen des Blutes sei.

Auf Seite 42 ist dann weiterhin zu lesen: „Jeder Zweifel an

---

1) L. Ranvier's techn. Lehrbuch der Histologie S. 206 u. 207. 1888. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

2) A. a. O.

einer völligen Unabhängigkeit der Fibrinfäden von der Substanz der Blutplättchen ist neuerdings durch die von Weigert entdeckte spezifische Reaction auf Fibrin geschwunden“, die Blutplättchen sollen sich dabei völlig entfärben, die Fibrinnadeln sich dagegen auf das Intensivste gefärbt erhalten.

Nun lese man aber, was J. Arnold<sup>1)</sup>, der die Weigert'sche Methode vielfach angewendet hat, S. 463 darüber sagt: „Ich hatte gehofft, mittelst der Weigert'schen Fibrinmethode bzw. deren Modificationen nachweisen zu können, ob nur die glatten oder nur die gekörnten Fäden oder beide aus Fibrin bestehen. An dem gleichen Object färbten sich die ersteren bald stark, bald schwächer, bald gar nicht und ebenso verhielten sich die letzteren. Auch die intra- und extracellulär gelegenen Körner und Fäden sowie die Blutkörperchenfragmente, Blutkörperchenschatten und Blutplättchen zeigten diesen Methoden gegenüber denselben Wechsel.“

Darauf aber, dass Blutplättchen und Fibrinfäden sich mit Methylviolett und Gentianaviolett färben, also mit zwei Stoffen, die in irgend einer Beziehung zu den Blutplättchen stehen müssen, denn sie erhalten diese, wie J. Bizzozero gefunden hat, legen C. H. Eberth und C. Schimmelbusch kein Gewicht; kurz, so sehr man auch Allem, was die beiden Autoren sonst über Blutplättchen behaupten, zustimmen muss, die Beziehung dieser Gebilde zur Blutgerinnung ist meines Erachtens von ihnen nicht richtig dargestellt, offenbar auch zu wenig untersucht worden.

Die nachfolgenden Versuche, die eine directe Abhängigkeit der Blutgerinnung von typischem Blutplättchenzerfall ergeben haben, bewegten sich wesentlich in drei Richtungen:

1. wurde untersucht, ob zwischen der Menge der zerfallenden Blutplättchen und der Menge des entstehenden Fibrins eine Beziehung besteht;
2. ob alle diejenigen Momente, welche die Blutgerinnung hemmen, die Blutplättchen erhalten, und umgekehrt;
3. ob bei der schon von E. Brücke und W. Kühne so eindringlich behaupteten Identität der Blutgerinnung und Muskelgerinnung auch für letztere ähnliche Momente maassgebend sind als für erstere. Ich behalte mir über letztere Untersuchung eine besondere Mittheilung vor.

---

1) J. Arnold, Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung. Virchow's Archiv Bd. 150 S. 444. 1897.

a) Die Abhängigkeit der Fibrinmenge von der Blutplättchenmenge.

Man begegnet öfters in der Literatur der Beobachtung, dass in einem Blutpräparate da, wo vorher reichlich Blutplättchen lagen, nach der Abscheidung des Faserstoffes auch reichlich Fibrinfäden zu sehen waren, dort, wo wenig Blutplättchen lagen, wenig Fibrinfäden. Eine genauere Angabe darüber findet sich in der aus dem Ludwig'schen Institut hervorgegangenen Arbeit von R. Mosen<sup>1)</sup>. Dieser Autor untersuchte zwei Plasmaarten von möglichst verschiedenem Gehalt an Blutplättchen auf die Menge von Fibrin, die sich nach der Gerinnung gebildet hatte. „Geben wir im centrifugirten [0,2 % oxalsaures Ammon enthaltenden (d. Verf.)] Blute mit einer spitzen Saugpipette nahe über der Plättchenschicht hin, so heben wir nur diese Elemente für sich ab. Stellen wir nun aus der oberen Hälfte des Plasmas durch häufiges Filtriren eine möglichst klare, aus der unteren desselben Blutes eine möglichst körperchenreiche Flüssigkeit dar, indem wir die vorher abgesammelten Plättchen darin vertheilen, und prüfen vorher unter dem Mikroskop, ob das zweite Plasma nicht etwa auch Leukocyten enthalte, so lassen sich, indem wir gleiche Theile beider Plasmaarten unter denselben Bedingungen gerinnen lassen, die gelieferten Fibrinmengen bestimmen.“ — Es stellte sich in drei Versuchen übereinstimmend eine Differenz von 20 % und mehr (23,5—20,2—27,2 %) der Gesamtmenge zu Gunsten des plättchenhaltigen Plasmas heraus.

Hierhin gehört auch eine weitere Beobachtung von R. Mosen (S. 364). Erzeugt man in dem plättchenhaltigen Plasma einen Niederschlag von oxalsaurem Kalk, so reisst dieser die Plättchen fast sämmtlich zu Boden. „Dieses Gemenge nun bildet alsbald ein festes Gerinnsel, während das übrige Plasma, anstatt wie sonst durch die ganze Masse zu gerinnen, kaum Spuren von Faserstoff bildet.“

Bekannt ist ausserdem schon von Al. Schmidt<sup>2)</sup> her, dass im abgekühlten sedimentirten Pferdeblut die über den rothen Blutkörperchen stehende Plasmaschicht viel intensiver gerinnt als die tiefer liegenden Schichten, und ferner, dass dieses Plasma, filtrirt, viel schwächere Gerinnungstendenz zeigt als unfiltrirtes. In der-

1) A. a. O. S. 364.

2) Al. Schmidt, Zur Blutlehre S. 44. Verlag von F. C. W. Vogel. Leipzig 1892.

artigem Plasma sind aber in den höheren Schichten im Gegensatz zu den tieferen grosse Mengen von Blutplättchen, die für die intensive Gerinnung in den höheren Schichten in Betracht kommen können; Filtration beseitigt zum grössten Theile die Blutplättchen; es wäre daher verständlich, dass die Gerinnung im filtrirten Plasma viel weniger intensiv ist.

Ferner ist noch von J. Bizzozero selbst ein Versuch angestellt worden<sup>1)</sup>, der sehr für seine und unsere Anschauung spricht. J. Bizzozero bereitete sich nach der Vorschrift von Al. Schmidt mit Magnesiumsulfat proplastische Flüssigkeit, schlug frisch ausgetretenes Blut ganz kurze Zeit mit Zwirnfäden, wodurch diese in der Hauptsache mit Blutplättchen beladen wurden, reinigte letztere möglichst von rothen Blutkörperchen in 0,75 %iger NaCl-Lösung und hing den Faden mit den Blutplättchen in die proplastische Flüssigkeit, die bald gerann, während Controlproben ohne jeglichen Zusatz, solche mit einem Faden allein, mit rothen Blutkörperchen allein, mit leukocytenhaltigen Organstückchen allein keine oder nur spärliche Gerinnsel zeigten. Schlagender kann man die Betheiligung der Blutplättchen bei der Blutgerinnung wohl kaum beweisen. Man sieht auch, wie hier der Fremdkörper, der Faden, als solcher gar keine Wirkung hat.

Mit Hilfe unserer Blutplättchengewinnungsmethode gelingt es nun leicht, verschiedene Mengen dieser Gebilde in's Präparat zu bekommen und in ihrer normalen Suspensionsflüssigkeit, dem Plasma, die Gerinnung zu verfolgen. Letzteres ist ausserordentlich wichtig, denn Zusätze zum Blut beeinflussen das Auftreten von Fibrinfäden sehr, sei es, dass sie an sich einen specifischen Einfluss auf die Gerinnung ausüben oder durch Verdünnung des Blutes wirken.

Bei den nun mitzutheilenden Versuchen wurde folgendermaassen verfahren. In die feuchte Kammer kamen mehrere Paraffinstücke, je nach der Anzahl der Tropfen Blut, aus denen man die Blutplättchen gewinnen wollte. Auf die Paraffinstücke wurde dann je ein Tropfen Blut fallen gelassen und nun successive, nach immer grösseren Zeitabständen, Präparate dadurch angefertigt, dass die Blutplättchen entweder aus der Kuppe durch Berührung mit dem sorgfältig gereinigten Deckglas entnommen oder von dorthier durch einen paraffinirten Glasstab auf den Objectträger übertragen wurden. Das aufgelegte Deckglas wurde dann mit Paraffinum liquidum um-

1) Virchow's Archiv Bd. 90 S. 318. 1882.

zogen. Die so hergestellten Präparate enthielten successive immer mehr Blutplättchen.

### 1. Versuch vom 20. Juni 1908.

In der feuchten Kammer vier Paraffinstücke mit je einem Tropfen Blut. Von Nr. 1 wird sofort, von Nr. 2 nach 10 Minuten, von Nr. 3 nach 20, von Nr. 4 nach 30 Minuten ein Präparat hergestellt.

3<sup>h</sup> 6'. Nr. 1 an Stellen, die möglichst frei von rothen und weissen Blutkörperchen sind, liegen durchschnittlich ca. 30—40 Plättchen.

3<sup>h</sup> 16'. Nr. 2 enthält ca. 100—200 Plättchen und weniger rothe und weisse Blutkörperchen als in Nr. 1.

3<sup>h</sup> 26'. Nr. 3 mehr Blutplättchen als in Nr. 2, weniger rothe und weisse Blutkörperchen als in Nr. 2.

3<sup>h</sup> 36'. Nr. 4 in vielen Gesichtsfeldern bloss Blutplättchen, keine weissen und rothen Blutkörperchen.

Nach einiger Zeit: in Nr. 1 bis Nr. 4 successive mehr Fibrinfäden, in Nr. 3 und 4 ganze Nester. Es gibt kaum ein Blutplättchen, von dem die Fibrinfäden nicht ausgehen, viele rothe Blutkörperchen sind frei von Fibrinfäden.

### 2. Versuch vom 22. Juni 1908.

In der feuchten Kammer Blutstropfen von 15 auf Paraffin, fielen 4<sup>h</sup> 16'.

4<sup>h</sup> 17'. Präparat Nr. 1 enthält ca. 50 Blutplättchen im Gesichtsfeld, später wenig Fibrinfäden. Drei Leukocyten im Gesichtsfelde bewegen sich.

4<sup>h</sup> 32' in Nr. 2 sehr viele Blutplättchen, nach 6 Minuten sehr viele Fibrinfäden.

4<sup>h</sup> 47' in Nr. 3 sehr viele Blutplättchen ohne Beimischung rother oder weisser Blutkörperchen, später sehr viele Fibrinfäden.

### 3. Versuch vom 22. Juni 1908.

In der feuchten Kammer Blutstropfen von 14 auf Paraffin.

5<sup>h</sup> 17' in Nr. 1 wenig Blutplättchen, wenig Fibrin.

5<sup>h</sup> 32' in Nr. 2 mehr Blutplättchen, mehr Fibrin.

5<sup>h</sup> 47' in Nr. 3 sehr viele Blutplättchen, sehr viel Fibrin.

Man sieht also, dass in einem Präparate um so mehr Fibrinfäden entstehen, je mehr Blutplättchen darin enthalten waren.

Man könnte nun den Einwand machen, dass die Fibrinausscheidung in den Präparaten mit viel Blutplättchen nur deshalb reichlicher stattfindet, weil sich mehr Adhäsionsflächen darbieten. Dagegen lässt sich aber geltend machen, dass in den Präparaten, die wenig Blutplättchen enthalten, viel rothe und weisse Blutkörperchen vorhanden sind, also auch viel Gelegenheit zu Adhäsionen, und doch sind hier weniger Fibrinfäden zu beobachten. Abgesehen davon spricht die so innige Verbindung der Fibrinfäden mit den Blutplättchenresten für eine innige Beziehung zwischen beiden, haften sie doch an den rothen und weissen Blutkörperchen viel weniger.

### b) Die Abhängigkeit der Fibrinbildung von typischem Blutplättchenzerfalle.

Es ist eine Reihe von Momenten bekannt, die die Blutgerinnung erheblich beeinflussen, sei es, dass sie die Gerinnungszeit beschleunigen, sei es, dass sie sie verzögern oder ganz aufheben. Wenn unsere Anschauung, dass typischer Blutplättchenzerfall den Anstoss zur Faserstoffbildung gibt, richtig ist, dann muss in allen Fällen, wo eine beschleunigte Gerinnung zu constatiren ist, beschleunigter Zerfall, wo aber verzögerte Gerinnung zu constatiren ist, verzögerter Zerfall zu beobachten sein, und wo gar die Gerinnung aufgehoben ist, muss geradezu eine Conservirung der Blutplättchen stattfinden. Dabei muss ganz besonderer Werth auf das Postulat „typischer“ Blutplättchenzerfall gelegt werden, der eben in dem merkwürdigen Aufblähen, Scholligwerden und theilweisem Einschmelzen besteht. Fr. Kopsch<sup>1)</sup> hat davon ausgezeichnete Abbildungen gegeben, die mehr leisten als alles Beschreiben. Es muss deshalb so viel Werth auf typischen Blutplättchenzerfall gelegt werden, weil auch in anfangs gut conservirenden Flüssigkeiten später Blutplättchen durch allmähliche Auflösung total verschwinden können, ohne dass dabei typischer Zerfall mit nachfolgender Blutgerinnung eintritt.

Von gerinnungsbeeinflussenden Momenten soll hier in Betracht gezogen werden:

- der Einfluss der Gefässwand;
- der Einfluss der Temperatur;
- der Einfluss verschiedener chemischer Stoffe.

#### Einfluss der Gefässwand auf die Blutplättchen.

Im Jahre 1877 ist schon von P. Baumgarten<sup>2)</sup> darauf hingewiesen worden, dass Blut in doppelt unterbundenen Blutgefässen nicht gerinnt. Geschieht die Unterbindung unter aseptischen Cautelen möglichst schonend, so kann das Blut Wochen, ja Monate lang flüssig bleiben.

Von unserem Standpunkte aus ist zu erwarten, dass die Gerinnung nur deswegen nicht eintritt, weil die Blutplättchen unter diesen Bedingungen nicht typisch zerfallen.

1) A. a. O.

2) P. Baumgarten, Ueber die Schicksale des Blutes in doppelt unterbundenen Gefässstrecken. Wiener medic. Wochenschr. Nr. 45. 1902.

Es ist dies nun in der That der Fall, gründet sich darauf doch die früher schon erwähnte (S. 38) von J. Bizzozero angegebene Darstellung der Blutplättchen in einem frisch ausgeschnittenen Omentumstückchen. Es sind eben die besonderen Adhäsionsverhältnisse der Gefässintima, die gegenüber den Blutplättchen so sehr in Betracht kommen. Auf solchen besonderen Adhäsionsverhältnissen beruht auch unsere Darstellung der Blutplättchen auf dem Paraffin. Auch der Deetjen'sche Agar, Oel, erhitzte Glasstäbe wirken in ähnlichem Sinne: es kommt nicht zum Zerfalle der Blutplättchen, dementsprechend bleibt die Gerinnung aus.

### Einfluss der Temperatur auf die Blutplättchen.

Bekannt und durch unsere Curve (Fig. 1) genauer illustriert ist der grosse Einfluss der Temperatur auf die Gerinnung. In consequenter Verfolgung unserer Aufgabe war daher nachzusehen, wie die Blutplättchen sich gegen verschiedene Temperaturen verhalten. Es wurde früher schon darauf hingewiesen (S. 38), dass G. Hayem sich der Kälte zur Darstellung und Erhaltung der Blutplättchen bedient hat.

Untersucht man nun genauer, so sieht man in der That, dass mit zunehmender Temperatur ein immer rascherer Zerfall der Blutplättchen eintritt. Prüft man Blut, das auf die, S. 42, beschriebene Weise dem Thiere entnommen und in Glascylindern in Eiswasser gestellt wurde, so kann man noch nach Tagen in den oberen Schichten Haufen völlig intacter Blutplättchen nachweisen. Andererseits braucht man die Blutplättchen nur auf Körpertemperatur zu bringen, um einen sehr raschen Zerfall eintreten zu sehen.

Niedere Temperatur erhält also die Blutplättchen und hemmt daher die Gerinnung, höhere lässt die Blutplättchen rasch zerfallen und beschleunigt die Gerinnung.

### Einfluss verschiedener chemischer Stoffe.

Die allermeisten chemischen Stoffe, die überhaupt einen Einfluss auf die Gerinnung ausüben, verzögern diese oder heben sie ganz auf. Es fragt sich nun: Wirken alle diese Stoffe in analoger Weise auf den Zerfall der Blutplättchen?

Besonderes Interesse verdient hier zunächst der neuerdings von H. Deetjen<sup>1)</sup> angegebene Agar, der die Blutplättchen

1) S. 10.



gut conservirt. Von unserem Standpunkte aus ist von vornherein zu erwarten, dass womöglich der Agar an sich schon, sicher aber die Stoffe, die ihm von H. Deetjen zugesetzt sind, die Gerinnung hemmen. Zur Entscheidung wurden zunächst die einzelnen Bestandtheile, also Agar für sich, Natriummetaphosphat, Dikaliumphosphat und Kochsalz, dann der aus diesen Bestandtheilen zusammengesetzte Agar untersucht.

Bezüglich der Blutgerinnungsversuche nach Zusatz verschiedener Lösungen zum Blut seien folgende Bemerkungen zur Methodik vorausgeschickt. Es wurden, um eine genaue Vergleichung zu ermöglichen, stets Controlversuche mit einem Tropfen Blut eingeschaltet, der nach unserer Methode mit einem Tropfen Wasser verdünnt war. Man sieht, wie letzterer Umstand besonders auch von Vorthail ist, wenn es sich um vergleichende Versuche mit Lösungen chemischer Stoffe handelt. Die Lösungen wurden, wenn nicht die Versuchs-umstände es anders verlangten, äquimolecular einer 0,9 %igen NaCl-Lösung gemacht. Damit nun die zu verwendenden Tropfen der Lösungen annähernd gleich seien wie die Wassertropfen, wurde so verfahren, dass eine Glasröhre von ca. 3 mm Lichtung in der Mitte bis auf ca. 1 mm Lichtung ausgezogen und an der dünnsten Stelle durchschnitten wurde, das eine Stück wurde dann in den Gummischlauch der Bürette eingesteckt, das andere aber als Pipette für die Lösungen benutzt. Aus der Bürette wie aus der Pipette fiel der zu verwendende Wasser- bzw. Lösungstropfen bei einer Niveaudifferenz von 10 cm.

Um zu sehen, wie die rothen Blutkörperchen den Lösungen gegenüber sich verhalten, wurde stets ein Tropfen Blut in ein Reagenzglas mit 10 ccm der zu prüfenden Lösung fallen gelassen, gemischt und am nächsten Tage beobachtet, ob Lösung oder Senkung eingetreten war.

Jetzt zu den Versuchen.

#### Gerinnungsversuch auf gewöhnlichem Agar (2. Juli 1903).

Von dem nach der Deetjen'schen Vorschrift hergestellten Agar (2,5 g Agar: 250 g dest. Wasser, gekocht, filtrirt) wird so viel auf einen Objectträger gebracht, dass dieser ganz davon bedeckt ist. Nachdem der Agar zu einer gelatinösen Masse erstarrt ist, wird auf ihn ein Tropfen Wasser, in diesen ein Tropfen Blut fallen gelassen und nun genau in derselben Weise, wie früher angegeben, ein Gerinnungsversuch auf dem Agar als Unterlage ausgeführt. Zur Controle wird ein normaler Gerinnungsversuch vorausgeschickt.

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungszeit in Minuten.	Temperatur ° C.	Bemerkungen
4 h 59'	13	normal auf Agar	6 1/2	21,5	Blut lackfarben. Am Rande feine Fädchen. 5 h 46' vollständige Gerinnung.
5 h 16'	15		15	21,5	

Deutlich verzögert also der Agar als Unterlage an sich schon ohne jeden Zusatz die Gerinnung.

Mit Natriummetaphosphatlösung wurden zwei Versuche angestellt; in dem ersten war die Lösung äquimolecular einer 0,9 %igen NaCl-Lösung, also 1,57 %ig, in dem zweiten 0,63 %ig, wie in dem Deetjen'schen Agar.

**Gerinnungsversuch mit 1,57 % iger NaPO<sub>3</sub>-Lösung äquimol. 0,9 % iger NaCl-Lösung (6. Juli 1903).**

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungszeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
2 h 34'	15	Contr.-Vers. mit NaPO <sub>3</sub>	7	22,0	nach 1/2 St. keine Gerinnung
2 h 46'	14		keine Gerinnung	22,0	
3 h 8'	13	Contr.-Vers. mit NaPO <sub>3</sub>	7	22,0	nach 1 St. keine Gerinnung
3 h 26'	15		keine Gerinnung	22,0	
3 h 47'	14	Contr.-Vers. mit NaPO <sub>3</sub>	6 1/2	22,0	
4 h 4'	13		keine Gerinnung	22,0	

Am 6. Juli ein Blutstropfen in 10 ccm der 1,57 %igen NaPO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen.

Am 7. Juli fast alle rothen Blutkörperchen gelöst.

**Gerinnungsversuch mit 0,63 % iger NaPO<sub>3</sub>-Lösung entsprechend dem Gehalte des Deetjen'schen Agar an NaPO<sub>3</sub> (6. Juli 1903).**

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungszeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
4 h 35'	15	Contr.-Vers. mit NaPO <sub>3</sub>	6	22,0	nach 24 St. in feuchter Kammer keine Gerinnung
4 h 49'	14		keine Gerinnung	22,0	
5 h 9'	13	Contr.-Vers. mit NaPO <sub>3</sub>	6 1/2	22,0	
5 h 23'	15		keine Gerinnung	21,5	

Am 6. Juli ein Blutstropfen in 10 ccm der 0,63 %igen NaPO<sub>3</sub>-Lösung.

Am 7. Juli die rothen Blutkörperchen zum Theil gelöst.

Natriummetaphosphat, äquimolecular einer 0,9%igen NaCl-Lösung und 0,63%ig, wie im Deetjen-Agar, hebt also die Gerinnung vollständig auf. Das verwendete Salz war chemisch rein, nahezu wasserfrei

(Platintigel + Substanz 20,4020

schwach geglüht . . . 20,3960

Differenz 0,0060),

die Lösung reagierte schwach sauer. Das Salz zerstört die rothen Blutkörperchen sehr energisch, und doch hebt es die Gerinnung auf.

Mit Dikaliumphosphat wurden gleichfalls zwei Versuche angestellt, und zwar mit einer 2,68%igen Lösung, äquimolecular einer 0,9%igen NaCl-Lösung und mit einer 0,45%igen Lösung, wie sie im Deetjen-Agar enthalten ist.

**Gerinnungsversuch mit 2,68%iger  $K_2HPO_4$ -Lösung äquimol. 0,9%iger NaCl-Lösung (7. Juli 1903).**

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungszeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
2 h 52'	15	Contr.-Vers.	9 $\frac{1}{2}$	18,5	
3 h 12'	14	mit $K_2HPO_4$	keine Gerinnung	18,5	nach $\frac{1}{2}$ St. keine Gerinnung
3 h 33'	13	mit $K_2HPO_4$	keine Gerinnung	18,5	nach 15 Min. keine Gerinnung
3 h 48'	14	mit $K_2HPO_4$	keine Gerinnung	18,0	nach 24 St. keine Gerinnung
4 h 23'	15	Contr.-Vers.	9 $\frac{1}{2}$	18,0	

Am 7. Juli ein Tropfen Blut in 10 ccm der 2,68%igen  $K_2HPO_4$ -Lösung.

Am 8. Juli rothe Blutkörperchen vollkommen gesenkt, kein Hämoglobin in Lösung (Handspektroskop).

**Gerinnungsversuch mit 0,45%iger  $K_2HPO_4$ -Lösung wie in Deetjen-Agar (8. Juli 1903).**

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungszeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
3 h 1'	15	Contr.-Vers.	10	17,5	
3 h 18'	14	mit $K_2HPO_4$	10	17,5	
3 h 35'	13	Contr.-Vers.	10 $\frac{1}{2}$	17,5	
3 h 40'	15	mit $K_2HPO_4$	10	17,5	

Am 8. Juli einen Tropfen Blut in 10 ccm der 0,45%igen  $K_2HPO_4$ -Lösung; fast alle rothen Blutkörperchen lösen sich sofort.

Während also die einer 0,9 %igen NaCl-Lösung äquimoleculare 2,68 %ige Dikaliumphosphat-Lösung die Gerinnung vollständig aufhebt, vermag es die 0,45 %ige Lösung nicht mehr; während die 2,68 %ige Lösung die rothen Blutkörperchen erhält, löst die 0,45 %ige Lösung als hypotonisch sie auf. Das Salz reagirt bekanntlich amphoter.

Als dritter Zusatz zum Agar wurde das Kochsalz auf Gerinnungsbeeinflussung geprüft, und zwar eine 0,9 %ige Lösung; die 0,6 %ige, wie im Deetjen-Agar, unterscheidet sich von der 0,9 %igen in dieser Beziehung nicht.

#### Gerinnungsversuch mit 0,9 %iger NaCl-Lösung

(1. Juli 1903).

Zeit	Blut-ent-nahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Tem-peratur ° C.	Bemerkungen
4 h 28'	15	Contr.-Vers.	6	21,0	
4 h 43'	14	mit NaCl	6	21,0	
4 h 57'	13	Contr.-Vers.	7	21,0	
5 h 13'	15	mit NaCl	7	21,5	
5 h 25'	14	Contr.-Vers.	6	21,0	
5 h 38'	13	mit NaCl	6	21,5	

Die physiologische Kochsalzlösung hat also keinen Einfluss auf die Gerinnung.

Wenn nun der Agar für sich und das Natriummetaphosphat für sich schon die Gerinnung verzögern oder hemmen, so ist dies um so mehr vom zusammengesetzten Deetjen'schen Agar zu erwarten.

#### Gerinnungsversuch auf Deetjen-Agar

(2. Juli 1903).

Versuch wie auf gewöhnlichem Agar S. 80.

Zeit	Blut-ent-nahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Tem-peratur ° C.	Bemerkungen
4 h 39'	14	auf Deetjen-Agar	keine Gerinnung	21,5	Blutstropfen breitet sich aus, Blut deck-farben
4 h 59'	13	Contr.-Vers.	6 1/2	21,5	

Man sieht also, wie auf dem Deetjen-Agar die Gerinnung vollständig aufgehoben ist.

Wie steht es nun mit dem Zerfalle der Blutplättchen auf Agar allein und nach Zusatz der einzelnen Bestandtheile des Deetjen-Agars zu den Plättchen?

Bei der zur Entscheidung nothwendigen mikroskopischen Untersuchung wurde folgendermaassen verfahren. Auf Paraffin wurden zwei Blutstropfen gebracht und in die feuchte Kammer gelegt. Nach 10—15 Minuten wurden aus der Kuppe des einen Blutstropfens mit einem paraffinirten Glasstabe Blutplättchen in reichlicher Menge, die aber noch mit rothen und weissen Blutkörperchen untermischt waren, was zur Vergleichung nur nützlich sein konnte, entnommen, in einen Tropfen 0,9 % iger NaCl-Lösung auf dem Objectträger eingetragen, mit einem Deckglas (21 : 26 mm) bedeckt und der Rand des Deckglases mit Paraffinum liquidum umzogen. Das so hergestellte Präparat diente als Controlpräparat. In derselben Weise wurde sofort von dem zweiten Blutstropfen ein Präparat angefertigt, nur dass die Blutplättchen und Blutkörperchen statt in 0,9 % ige NaCl-Lösung in die zu untersuchenden Lösungen oder auf Agar gebracht wurden.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 1,57 % iger  $\text{NaPO}_3$ -Lösung (21. Juli 1903).**

5 h 25' fallen die Blutstropfen von 15 auf Paraffin. 5 h 40' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**

Nach 2 Minuten: viele Blutplättchen, gut erhalten. Rothe Blutkörperchen theils normal, theils Stechapfel- theils Glockenform, kein Zerfall. Weisse Blutkörperchen meist rund.

Nach 11 Minuten: scholliger Zerfall bei den meisten Blutplättchen, kein Zerfall bei rothen und weissen Blutkörperchen.

Nach 20 Minuten: fast vollständiger scholliger Zerfall der Blutplättchen, viele gelöst.

**Präparat mit  $\text{NaPO}_3$ .**

Nach 5 Minuten: viele Blutplättchen, erhalten, fast alle mit Fortsätzen. Rothe Blutkörperchen zum Theil gelöst, deformirt. Weisse Blutkörperchen rund.

Nach 16 Minuten: Blutplättchen vollkommen erhalten.

Nach 22 Minuten: Blutplättchen noch ebenso erhalten, fast alle haben Fortsätze. Von rothen Blutkörperchen fast nur noch Schatten.

Die 1,57 % ige  $\text{NaPO}_3$ -Lösung, welche die Gerinnung vollständig aufhebt und die rothen Blutkörperchen löst, con-

serviert geradezu die Blutplättchen. Als 10 %ige Lösung ist sie von I. H. Pratt<sup>1)</sup> sogar zur Zählung der Blutplättchen verwendet worden.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 0,63 %iger  $\text{NaPO}_3$ -Lösung (21. Juli 1908).**

6<sup>h</sup> 14' fallen die Blutstropfen von 13 auf Paraffin. 6<sup>h</sup> 29' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**

Nach 9 Minuten: zum Theil schon Zerfall der Blutplättchen.

Nach 17 Minuten: fast alle Blutplättchen schollig zerfallen. Bei rothen und weissen Blutkörperchen kein Zerfall.

**Präparat mit  $\text{NaPO}_3$ .**

Nach 5 Minuten: Blutplättchen grösser als normal. Rothe Blutkörperchen aufgelöst, weisse erhalten.

Nach 14 Minuten: Blutplättchen vollkommen erhalten, sehr gross, rund, oft an einem Pole körnig.

Nach 21 Minuten: Blutplättchen gut erhalten.

Die 0,63 %ige  $\text{NaPO}_3$ -Lösung, welche die Gerinnung nicht zu Stande kommen lässt und die rothen Blutkörperchen auflöst, erhält die Blutplättchen, sie erscheinen nur grösser, gequollen, was begreiflich ist in der hypotonischen Lösung.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 2,68 %iger  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ -Lösung (21. Juli 1908).**

3<sup>h</sup> 22' fallen die Blutstropfen von 14 auf Paraffin. 3<sup>h</sup> 32' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**

Nach 8 Minuten: Blutplättchen schon im Zerfall begriffen.

Nach 12 Minuten: stärkerer Zerfall.

Nach 18 Minuten: noch mehr Zerfall der Blutplättchen.

**Präparat mit  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ .**

Nach 9 Minuten: Blutplättchen, rothe und weisse Blutkörperchen gut erhalten.

Nach 13 Minuten: Blutplättchen gut erhalten.

Nach 20 Minuten: Blutplättchen noch ebenso gut erhalten.

Der Aufhebung der Gerinnung des Blutes in der 2,68 %igen  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ -Lösung entspricht die Erhaltung der Blutplättchen. Während bei den  $\text{NaPO}_3$ -Lösungen die rothen Blutkörperchen zerstört werden und doch keine Gerinnung eintritt,

1) A. a. O.

bleiben sie in der  $K_2HPO_4$ -Lösung, die gleichfalls die Gerinnung beseitigt, erhalten. Man sieht, wie Zerfall und Erhaltung der rothen Blutkörperchen für den Gerinnungsprocess gar keine Rolle spielt.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 0,45% iger  $K_2HPO_4$ -Lösung (21. Juli 1903).**

3<sup>h</sup> 58' fallen die Blutstropfen von 15 auf Paraffin. 4<sup>h</sup> 13' Präparate angefertigt.

Controlpräparat.	Präparat mit $K_2HPO_4$ .
Nach 5 Minuten: Blutplättchen noch ziemlich gut erhalten.	Nach 6 Minuten: Blutplättchen zum Theil schon schollig, rothe Blutkörperchen meist gelöst, weisse erhalten.
Nach 10 Minuten: sehr viele Blutplättchen im Zerfall.	Nach 11 Minuten: starker scholliger Zerfall der Blutplättchen.
Nach 15 Minuten: kaum ein Blutplättchen erhalten.	Nach 16 Minuten: starker Zerfall.

Der Gerinnungsversuch mit der 0,45 %igen  $K_2HPO_4$ -Lösung hatte keine Beeinflussung der Gerinnung durch das Salz ergeben; vollkommen dementsprechend ergibt die mikroskopische Untersuchung starken Zerfall der Blutplättchen in der Lösung.

Es kann nur dringend angerathen werden, die Versuche mit der 2,68 und 0,45 %igen  $K_2HPO_4$ -Lösung zu wiederholen; sie demonstrieren auf das Schönste, wie die Gerinnung an den Zerfall der Blutplättchen geknüpft ist.

Dass in Kochsalzlösung Zerfall eintritt, entsprechend der Beobachtung, dass sie 0,6—0,9 %ig keinen Einfluss auf die Gerinnung ausübt, haben die Controlpräparate stets ergeben.

Bringt man Blutplättchen auf erstarrten Agar allein, der also die Zusätze, die ihm Deetjen gegeben hat, nicht enthält, so sieht man, wie der Zerfall der Blutplättchen zwar nicht aufgehoben, aber beträchtlich verzögert ist, genau wie die Gerinnung zwar nicht aufgehoben, aber verzögert ist.

Die constatirte Ungerinnbarkeit des Blutes auf dem Deetjenschen Agar kommt also offenbar nur dadurch zu Stande, dass fast alle in dem Agar enthaltenen Stoffe den Zerfall der Blutplättchen hemmen.

Von anderen chemischen Stoffen, welche die Gerinnung beeinflussen, wurden noch in den Kreis der Untersuchung gezogen:

**Magnesiumsulfat, Soda, Ammoniumoxalat, Bizzozero's Methyl- und Gentianviolett-Kochsalzlösung und Blutegelextract.**

**Gerinnungsversuch mit 3,79 %iger  $MgSO_4$ -Lösung äquimol. 0,9 %iger NaCl-Lösung (16. Juli 1903).**

Zeit	Blut-ent-nahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Tem-peratur ° C.	Bemerkungen
4 h 3'	15	Contr.-Vers.	7	21,0	
4 h 23'	14	mit $MgSO_4$	keine Gerinnung	21,0	

Am 16. Juli ein Tropfen Blut in 10 ccm der 3,79 %igen  $MgSO_4$ -Lösung.

Am 17. Juli rothe Blutkörperchen gesenkt, keine Lösung von Hämoglobin.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 3,79 %iger  $MgSO_4$ -Lösung (21. Juli 1903).**

4 h 34' fallen die Blutropfen von 13 auf Paraffin. 4 h 49' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**

Nach 2 Minuten: Blutplättchen erhalten.

Nach 14 Minuten: scholliger Zerfall der Blutplättchen, Fibrinfäden.

**Präparat mit  $MgSO_4$ .**

Nach 3 Minuten: Blutplättchen erhalten, fast alle mit Fortsätzen, viele als dünne bikonvexe Scheibchen.

Nach 25 Minuten: Blutplättchen vollkommen erhalten, ebenso rothe und weisse Blutkörperchen.

Wie die 3,79 %ige  $MgSO_4$ -Lösung die Blutgerinnung hemmt, so erhält sie auch die Blutplättchen. Lässt man Blut in grösserer Menge direct in  $MgSO_4$ -Lösung einströmen und wartet, bis die rothen Blutkörperchen sich gesenkt haben, so findet man nach Tagen noch reichlich Blutplättchen in dem leicht getrübbten Plasma.

**Gerinnungsversuch mit 1,63 %iger  $Na_2CO_3$ -Lösung, äquimol. 0,9 %iger NaCl-Lösung (16. Juli 1903).**

Zeit	Blut-ent-nahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Tem-peratur ° C.	Bemerkungen
4 h 3'	15	Contr.-Vers.	7	21,0	
5 h 5'	13	mit $Na_2CO_3$	21	21,5	

Am 16. Juli ein Tropfen Blut in 10 ccm der 1,63 %igen  $Na_2CO_3$ -Lösung.

Am 17. Juli rothe Blutkörperchen gelöst.



**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in 1,63 % iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (22. Juli 1903).**

2<sup>h</sup> 40' fallen die Blutropfen von 15 auf Paraffin. 3<sup>h</sup> 55' Präparate angefertigt.

Controlpräparat.	Präparat mit $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .
Nach 6 Minuten: Blutplättchen noch erhalten.	Nach 5 Minuten: Blutplättchen gut erhalten, viele mit Fortsätzen; rothe Blutkörperchen blass, weisse erhalten.
Nach 10 Minuten: theilweiser Zerfall der Blutplättchen.	Nach 12 Minuten: Blutplättchen noch vollständig erhalten.
Nach 15 Minuten: weiterer Zerfall, viele Blutplättchen verschwinden ganz.	Nach 19 Minuten: Blutplättchen vollständiger erhalten, rothe Blutkörperchen zum Theil gelöst oder deformirt, zum Theil klein, rund.
Nach 22 Minuten: wenig nicht-zerfallene Blutplättchen.	

Die 1,63 % ige  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung verzögert die Gerinnung also beträchtlich und erhält die Blutplättchen längere Zeit. Wenn diese, der schliesslichen Gerinnung entsprechend, in dem angeführten Präparate nicht zerfielen, so lag dies nur daran, dass sehr kleine Mengen Plasma mit Plättchen in relativ grosse Mengen von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung eingetragen wurden, und dass die Beobachtung zu kurze Zeit dauerte. Andere Versuche zeigten deutlich den schliesslichen Zerfall.

Ammoniumoxalat ist schon von R. Mosen<sup>1)</sup> und S. Druebin<sup>2)</sup> zur Darstellung der Blutplättchen verwendet worden, es erhält diese und hemmt die Gerinnung schon in viel geringerer Concentration als 2,19 % ige äquimol. 0,9 % iger NaCl-Lösung. Bringt man einen Tropfen  $\frac{1}{100}$  n.  $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$ -Lösung zu einem Tropfen Blut, so bleibt die Gerinnung schon aus. Während die Blutplättchen conservirt werden, kommt es zu einer Lösung der rothen Blutkörperchen. Die weissen Blutkörperchen sollen nach R. Mosen in der Ammoniumoxalatlösung zerfallen; in meinen Präparaten waren viele Körnchen in Molecularbewegung zu sehen, die sehr wohl von weissen Blutkörperchen stammen konnten.

Nach alledem verdient die Ammoniumoxalatlösung besondere Beachtung: die rothen Blutkörperchen zerfallen in ihr, und doch bleibt die Gerinnung aus, die weissen Blutkörperchen gehen zu Grunde, von Gerinnung keine

1) A. a. O.

2) A. a. O.

Spur, die Blutplättchen bleiben auf's Schönste erhalten, das Blut bleibt flüssig, und von Gerinnung ist auch nach Tagen nichts zu constatiren.

**Gerinnungsversuch mit Bizzozero's Methylviolett-Kochsalzlösung**

( $\frac{1}{100}$  Methylviolett: 100 0,75%ige NaCl-Lösung) (14. Juli 1903).

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
4 h 18'	14	{ m. Methylviolett-NaCl-Lösung }	8 $\frac{1}{2}$	20,0	Ein Tropfen Blut: zwei Tropfen Methylviolett-NaCl-Lösung Ein Tropfen Blut: zwei Tropfen H <sub>2</sub> O
4 h 37'	13	{ Control-Vers. }	6 $\frac{1}{2}$	20,0	
4 h 49'	15	{ m. Methylviolett-NaCl-Lösung }	8	20,0	
5 h 1'	13	{ Control-Vers. }	7	20,0	
5 h 14'	15	{ m. Methylviolett-NaCl-Lösung }	9 $\frac{1}{2}$	20,0	
5 h 29'	14	{ Control-Vers. }	6 $\frac{1}{2}$	20,0	

**Gerinnungsversuch mit Bizzozero's Gentianaviolett-Kochsalzlösung**

( $\frac{1}{100}$  Gentianaviolett: 100 0,75%ige NaCl-Lösung) (15. Juli 1903).

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Minuten	Temperatur ° C.	Bemerkungen
3 h 12'	15	{ mit Gentianaviolett-NaCl-Lösung }	9	20,5	Ein Tropfen Blut: zwei Tropfen H <sub>2</sub> O. Ein Tropfen Blut: zwei Tropfen Gentianaviolett-NaCl-Lösung.
3 h 26'	14	{ Control-Versuch }	7 $\frac{1}{2}$	20,5	
3 h 42'	13	{ Control-Versuch }	7	21,0	
3 h 53'	12	{ mit Gentianaviolett-NaCl-Lösung }	8 $\frac{1}{2}$	21,0	

Da sich zeigte, dass nach dem Filtriren der Methylviolett- und Gentianaviolett-kochsalzlösungen noch ein Theil des Farbstoffes ungelöst war, wurde eine frische Gentianaviolett-kochsalzlösung hergestellt, in der der Farbstoff durch Erwärmen fast vollständig zur Lösung gebracht wurde. Ein mit dieser Lösung vorgenommener Versuch ergab Folgendes:

**Versuch vom 16. Juli 1903.**

Zeit	Blut-entnahme	Versuch	Gerinnungs-zeit in Min.	Temperatur ° C.
5 h 50'	15	{ mit Gentianaviolett-NaCl-Lösung }	10	21,0
6 h 10'	13	{ Controlversuch }	6	21,5

Die Bizzozero'sche Methylviolett- und Gentianaviolettkochsalzlösung verzögert also die Gerinnung, wenn auch nicht beträchtlich, so doch deutlich.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen in Bizzozero's Gentianaviolettkochsalzlösung.**

4<sup>h</sup> 39' fallen die Blutstropfen von 14 auf Paraffin. 4<sup>h</sup> 54' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**  
 Nach 7 Minuten: deutlicher Zerfall der Blutplättchen.  
 Nach 12 Minuten: wenig unveränderte Blutplättchen.  
 Nach 15 Minuten: völliger Zerfall der Blutplättchen.

**Präparat mit Gentianaviolettkochsalzlösung.**  
 Nach 4 Minuten: Blutplättchen gut erhalten, rothe Blutkörperchen zum Theil Glockenform, weisse schwach gefärbt.  
 Nach 10 Minuten: Blutplättchen gut erhalten, schwach gefärbt.  
 Nach 14 Minuten: einzelne Blutplättchen im Zerfall begriffen.  
 Nach 20 Minuten: Blutplättchen meist noch gut erhalten, hier und da Zerfall.  
 Nach 25 Minuten: deutlicher Zerfall der Blutplättchen, viele aber noch gut erhalten.

Dieselben Resultate ergibt die Untersuchung der Blutplättchen in der Methylviolettkochsalzlösung.

So wie der Eintritt der Gerinnung in der Bizzozero'schen Methylviolett- und Gentianaviolettkochsalzlösung verzögert aber nicht aufgehoben ist, erhalten diese Lösungen, wie schon I. Bizzozero angibt, die Blutplättchen auch nur kurze Zeit. Von den Blutkörperchen bleiben die rothen ziemlich unverändert, die weissen werden mit Bevorzugung des Kernes gefärbt.

Blutegelextract, nach der Vorschrift von B. Haykraft<sup>1)</sup> hergestellt, hemmt bekanntlich, zu Blut selbst in geringer Menge zugesetzt, die Gerinnung desselben vollständig. Es war nun zu untersuchen, ob es dementsprechend die Blutplättchen erhält. Extrahirt wurde aus Blutegelköpfen mit physiologischer Kochsalzlösung.

1) B. Haykraft, Ueber die Einwirkung eines Secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18 S. 209. 1884.

**Mikroskopische Untersuchung der Blutplättchen im Blutegelextract**  
(23. Juli 1903).

4<sup>h</sup> 10' fallen die Blutstropfen von 15 auf Paraffin. 4<sup>h</sup> 25' Präparate angefertigt.

**Controlpräparat.**

Nach 9 Minuten: starker Zerfall der Blutplättchen.

Nach 14 Minuten: fast alle Blutplättchen zerfallen.

**Präparat mit Blutegelextract.**

Nach 6 Minuten: Blutplättchen gut erhalten, rothe Blutkörperchen ohne Besonderheiten, weisse Blutkörperchen rund.

Nach 12 Minuten: Blutplättchen sehr gut erhalten.

Nach 88 Minuten: Blutplättchen noch ebenso gut erhalten.

Eine Substanz also, die als ein Eiweisskörper oder wenigstens als ein dem Eiweiss ähnlicher Körper angesehen wird, ist im Stande, den Zerfall der Blutplättchen zu verhindern und die Gerinnung aufzuheben, im Controlpräparat der typischste Zerfall, im Blutegelextractpräparate die schönste Conservirung.

Der Versuch mit Blutegelextract verdient demnach besondere Beachtung, weil man es hierbei mit einem Stoffe zu thun hat, der in seiner chemischen Constitution von allen anderen untersuchten Stoffen so beträchtlich abweicht, trotzdem aber ganz analoge Wirkungen entfaltet wie eine Reihe von diesen; er hebt die Blutgerinnung auf und erhält die Blutplättchen. Wenn aber verschiedenartige Stoffe das Gleiche bewirken, so kann von einem zufälligen Zusammentreffen der Wirkungen nicht die Rede sein, vielmehr gewinnt die Annahme an Berechtigung, dass den Erscheinungen des Blutplättchenzerfalls und der Blutplättchenerhaltung mit ihren Nachwirkungen ein bestimmtes Gesetz zu Grunde liegt. Und da es dabei ganz gleichgültig ist, welcher Stoff die Blutplättchen erhält oder zerfallen lässt, es vielmehr für die Blutgerinnung nur darauf ankommt, ob die Blutplättchen überhaupt typisch zerfallen oder nicht, so sieht man, wie das Wesentliche nicht in den zugesetzten Stoffen, sondern in den Blutplättchen zu suchen ist, daher man das Gesetz aussprechen darf, dass typischer Blutplättchenzerfall zur Blutgerinnung führt, Verhinderung des Zerfalles aber Aufhebung der Blutgerinnung bedingt.

Um noch einmal die Resultate der in diesem Capitel mitgetheilten Versuche recht eindringlich wirken zu lassen, sei folgende tabellarische Uebersicht beigelegt.

Stoff	Reaction	Einfluss auf			
		die Blutgerinnung	den Zerfall der Blutplättchen	die rothen Blutkörperchen	die weissen Blutkörperchen
Agar ohne Zusatz .	—	verzögert	verzögert	löst auf	erhält
NaPO <sub>3</sub> 1,57% . . .	sauer	hebt auf	hebt auf	löst auf	erhält
NaPO <sub>3</sub> 0,63% . . .	sauer	hebt auf	hebt auf	löst auf	erhält
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 2,68% . . .	amphoter	hebt auf	hebt auf	erhält	erhält
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0,45% . . .	amphoter	kein Einfluss	kein Einfluss	löst auf	erhält
NaCl 0,9% . . .	neutral	kein Einfluss	kein Einfluss	erhält	erhält
Deetjen-Agar. . . .	—	hebt auf	hebt auf	erhält	erhält
MgSO <sub>4</sub> 3,79% . . .	neutral	hebt auf	hebt auf	erhält	erhält
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1,63% . . .	alkalisch	verzögert	verzögert	löst auf	erhält
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 2,19% .	neutral	hebt auf	hebt auf	löst auf	löst auf
Methylviolett - Kochsalzlösung, 1/50%ig	—	verzögert	verzögert	erhält	erhält
Gentianaviolett-Kochsalzlösung, 1/50%ig	—	verzögert	verzögert	erhält	erhält
Blutgelextract . . .	—	hebt auf	hebt auf	erhält	erhält

Eine derartige Gesetzmässigkeit, wie sie aus der Tabelle hervorgeht, ist in der Physiologie nicht gerade häufig. Man sieht, wie jedes Mal der Aufhebung der Blutgerinnung die Aufhebung des Zerfalles der Blutplättchen entspricht, der Verzögerung der Gerinnung die Verzögerung des Zerfalles, der Nicht-Beeinflussung der Gerinnung die Nicht-Beeinflussung des Zerfalles. Ob die rothen oder weissen Blutkörperchen zerfallen oder nicht, ist für die Gerinnung irrelevant. Deutlicher kann man wohl den Einfluss des Blutplättchenzerfalles für die Blutgerinnung nicht darthun.

### c) Die Rolle der Blutplättchen bei der Blutgerinnung.

Nachdem die vielfältigen bisher beschriebenen Versuche eine stete Antheilnahme der Blutplättchen an der Blutgerinnung ergeben haben, erhebt sich nun die Frage, in welcher Weise sie an dem Gerinnungsprocesse theilhaftig sein könnten. Im Allgemeinen wird angenommen, dass beim Zerfalle der Plättchen ein Stoff frei wird, der fermentartig die Ausscheidung des Fibrins bedingt. „Vor die Frage gestellt, welchen der gerinnungserzeugenden Stoffe die Plättchen abscheiden, halten wir sie für die wahrscheinlichen Erzeuger des

Fibrinfermentes bei Berücksichtigung ihrer im Vergleich zu der des gelieferten Fibrins geringen Masse“, schreibt R. Mosen<sup>1)</sup>.

Bei dem massenhaften Zerfalle von Blutplättchen, den man in unserem Präparate so leicht verfolgen kann, drängt sich aber geradezu die Beobachtung auf, dass die Menge des schliesslich abgeschiedenen Fibrins doch nicht so gross ist im Vergleich zu der Menge der in Lösung gegangenen Blutplättchenantheile, ja es machte den Eindruck, als ob das Fibrin sehr wohl auf Kosten von Blutplättchen entstanden sein könnte. Eine einfache Berechnung ergibt nun, dass diese Annahme durchaus nicht unberechtigt ist.

Gesetzt, das Blutplättchen sei ein linsenförmiger Körper vom Durchmesser  $3\ \mu$  und der Dicke  $1\ \mu$ , so berechnet sich sein Gewicht zu ca.  $4 \times 10^{-9}$  mg. Genauere Zählungen von T. G. Brodie und A. E. Russel<sup>2)</sup> und neuerdings von J. H. Pratt<sup>3)</sup> haben nun ergeben, dass im Kubikmillimeter Blut ca. 400 000 bis 600 000 Blutplättchen enthalten sind; deren Gewicht beträgt demnach ca.  $2 \times 10^{-3}$  mg.

Bei einem Gehalte des Blutes an Fibrin von 0,3 % kommt auf 1 mg Blut  $3 \times 10^{-3}$  mg Fibrin; der Feuchtigkeitsgehalt verschiebt diese Zahl noch etwas.

Nun führen aber die unvermeidlichen Fehler bei der Plättchenzählung eher zu einem Zuwenig, bei der Fibrinbestimmung der Verunreinigungen wegen eher zu einem Zuviel; es nähern sich daher wohl die erhaltenen Zahlen wieder.

Man sieht also, die Werthe liegen in Bezug auf ihre Grössenordnung so nahe bei einander, dass man sehr wohl an eine Fibrinbildung auf Kosten von Blutplättchen denken könnte in ähnlicher Weise, wie man aus einem Theile der Muskelsubstanz das Myosin entstehen sieht.

Im Allgemeinen hält man an der fermentativen Bildung des Fibrines fest, aber man wird zugeben, dass es kaum ein Ferment gibt, das einmal so lange Zeit zu einer Darstellung bedarf wie das Fibrinferment und dann noch so schwächliche Wirkungen entfaltet wie dieses. Doch hat es keinen Sinn, sich in dieser Richtung in

---

1) A. a. O. S. 365.

2) A. a. O.

3) A. a. O.

Speculationen zu ergeben, so lange die Blutplättchen und insbesondere deren sich lösende Bestandtheile nicht chemisch genauer untersucht sind.

## 5. Ergebnisse.

Eine Methode zur Gewinnung von Blutplättchen aus unverdünntem Blute mit Hülfe von Paraffin oder der Kälte.

Die Blutplättchen sind selbstständige Elemente des Blutes, entstehen also nicht unmittelbar aus rothen oder weissen Blutkörperchen.

Eine Methode zur Ermittlung der Gerinnungszeit des Blutes, die nur mit einem Tropfen Blut arbeitet, trotzdem aber auf ca.  $\frac{1}{2}$  Minute genau definirt ist.

Genauere Ermittlung des Einflusses der Temperatur auf die Blutgerinnungszeit. Der Einfluss ist so gross und dabei so präcis, dass man umgekehrt geradezu aus der Gerinnungszeit eines bestimmten Blutes auf seine Temperatur schliessen könnte.

Abgesehen von der durch die Temperatur bedingten Schwankung der Gerinnungszeit zu verschiedenen Tageszeiten scheint eine physiologische Schwankung zu bestehen derart, dass in den ersten Nachmittagsstunden ein Minimum der Gerinnungszeit erreicht wird.

Die Gerinnungszeit ist für verschiedene Individuen bei gleicher Temperatur und gleicher Tageszeit eine ziemlich constante Grösse.

Die Blutgerinnung ist an den typischen Zerfall der Blutplättchen geknüpft; denn einmal ist die schliesslich gebildete Fibrinmenge abhängig von der Menge zerfallener Blutplättchen, und dann wirken alle diejenigen Momente, welche die Blutgerinnung beeinflussen, wie Temperatur, Gefässwand und chemische Stoffe, in entsprechendem Sinne auf den Zerfall der Blutplättchen: kommt es zum Zerfall, dann tritt Blutgerinnung ein, sonst nicht. Bedeutsam ist auch, dass die gebräuchlichen Methoden zur Darstellung des Fibrinogens auch alle zur Darstellung von Blutplättchen dienen können.

Auch die Berechnung ergibt in quantitativer Beziehung die Möglichkeit einer Entstehung des Fibrins aus Blutplättchen.

---

# **Ueber den Zusammenhang zwischen Labilität und Activität bei den Enzymen.**

Von

**Oscar Loew.**

---

## **I. Zur Theorie der Enzymwirkung.**

Die leichte Veränderlichkeit der Enzyme, womit der Verlust der specifischen Wirksamkeit verbunden ist, ist seit lange bekannt. Dass jene leichte Veränderlichkeit auf der Anwesenheit labiler Atomgruppen beruht, welche durch ihr Verschwinden bei Atomumlagerung den „Tod“ der Enzyme bedingen, bezweifelt heute wohl kein Chemiker mehr.

Seit lange habe ich nun den Satz verfochten, dass die freie chemische Energie der Enzyme auf ihren labilen Atomgruppen beruhe, dass die labilen (kinetisch-labilen) Atomgruppen kleinen Maschinen gleichen, welche Wärme in chemische Energie umsetzen können; — aber selbst die neuesten Schriften, in welchen unter Anderem die Enzymfrage discutirt wird, haben gar keine Notiz davon genommen. Ich erlaube mir daher, meinen schon vor länger als zwanzig Jahren eingenommenen Standpunkt nochmals zu präcisiren, da seither nichts Besseres an dessen Stelle gesetzt worden ist.

Was ist Labilität? Die Eigenschaft mancher Substanzen, durch relativ geringfügige Einflüsse ihre chemische Natur zu verändern. Man muss hier, worauf ich wiederholt hingewiesen habe, zwei sehr verschiedene Fälle von Labilität auseinanderhalten. In dem einen Falle verändern sich die Substanzen leicht durch Atomumlagerung, Polymerisation oder Condensation, wobei die labile Gruppe in Reaction tritt und als solche verschwindet und isomere oder polymere Körper von geringerer Labilität entstehen. Die labilen Körper dieser Classe sind ferner durch grosse Reagirfähigkeit mit verschiedenen anderen Substanzen ausgezeichnet.

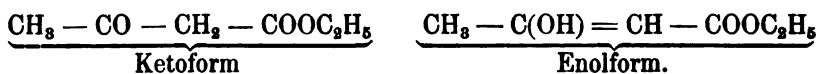
Im zweiten Falle besteht die chemische Veränderung nicht in einer Umlagerung zu einem isomeren Körper oder in einer Poly-



merisation, sondern in einer weitgehenden Zersetzung, die auch unter Explosion plötzlich vor sich gehen kann. Körper dieser Gruppe besitzen die Eigenschaft nicht, mit verschiedenen anderen Substanzen leicht in Reaction zu treten und so mannigfache Derivate zu liefern.

Zu den labilen Substanzen der ersten Gruppe gehören z. B. Aldehyde, Ketone, Amidoaldehyde, Amidoketone; zu denen der zweiten Gruppe z. B. Nitroglycerin, Nitrocellulose und manche organische Peroxyde, z. B. das vor Kurzem von Harries aus Mesityloxyd gewonnene explosive Peroxyd. Jene Körper nannte ich kinetisch-labil, diese potentiell-labil, weil dort ein intensiver Bewegungszustand der Atome in der labilen Atomgruppe anzunehmen, hier aber potentielle chemische Energie intramolecular aufgespeichert ist, welche unter gewissen Umständen plötzlich in die kinetische Form übergeht<sup>1)</sup>.

Warum ist nun in den Aldehyden und Ketonen ein spezifischer Bewegungszustand, nämlich kinetische chemische Energie, anzunehmen? Die neuere Chemie kennt in der That zahlreiche Beispiele, woraus ein intensiver Bewegungszustand zu folgern ist. Ich erwähne zunächst das Verhalten des Acetessigesters. Dieser kann nämlich in zwei Formen reagiren, in der Keto- und der Enolform, wie P. Friedlaender u. A. gezeigt haben:



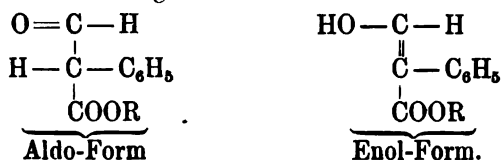
Der Uebergang von der Keto- zur Enolform ist aber Folge einer Bewegung eines Wasserstoffatoms von der Methylengruppe zur Ketogruppe. Diese Bewegung hat aber noch weitere Bewegungen im Gefolge, da einerseits der Uebergang des Keton-Sauerstoffs in Hydroxyl mit einer Contraction, der Uebergang der einfachen Kohlenstoffbindung in die doppelte aber mit einer Expansion verknüpft ist. Wärmezufuhr, welche in Abwesenheit einer künstlichen Wärmequelle in gewisser Menge stets von der Atmosphäre geliefert wird, ist allerdings nöthig, jene Bewegung im

1) Man kann wohl noch eine dritte Gruppe labiler Körper unterscheiden. In den hierzu gehörenden Substanzen ist zugleich kinetische und potentielle chemische Energie intramolecular enthalten. Hierher dürfte z. B. die von Thiele entdeckte Diazotetrazotsäure gehören, welche schon bei 0° in wässriger Lösung gleich nach ihrer Bildung explodirt.

Gänge zu halten. In höherer Temperatur ist die Enolform, in niedriger die Ketoform vorherrschend.

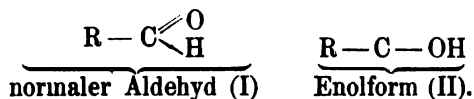
Knorr<sup>1)</sup> hat fünf Isomere des Diacetbernsteinsäureesters gewonnen, nämlich drei Enolformen und zwei Ketoformen, welche alle leicht in einander übergehen. Je nach der Temperatur entstehen dabei bestimmte Gemische dieser Isomeren<sup>2)</sup>.

Nach Claisen<sup>3)</sup> existiren gewisse 1·3-Diketone in zwei verschiedenen Formen. Es hängt von der Natur der eingetretenen Radicale, der Temperatur und der Natur des Lösungsmittels ab, welche Form unter diesen Einflüssen die beständigere ist. Dasselbe gilt für die Aldo- und Enolform des Phenylformylessigesters<sup>4)</sup>. Die flüssige Modification entspricht der Enol- oder Hydroxylform, die feste der Aldehydform. Nur die erstere gibt eine blauviolette Reaction mit Eisenchlorid, sie ist die stabilere Form bei höherer Temperatur und hat nach I. Traube<sup>5)</sup> ein kleineres Molecularvolum. In alkoholischer Lösung wird die Aldo-Form, in Chloroform-Lösung die Enolform hergestellt.



Hier besitzt die Aldoform einen schwach sauren Charakter, die Enolform aber nicht, während bei den erwähnten labilen Ketonen Claisen's die Enol-Form einen mehr sauren Charakter trägt als die Ketoform.

Auch andere Aldehyde scheinen in zwei Formen reagiren zu können:



In der Enolform wäre der Kohlenstoff der Aldehydgruppe zweierwerthig wie im Kohlenoxyd und der Blausäure. Thomson<sup>6)</sup> hat

1) Bar. d. chem. Gesellsch. Bd. 30 S. 2387.

2) Man bezeichnet eine solche Isomerie wohl auch als Desmotropie und, falls die Formen so rasch in einander übergehen, dass sie als solche nicht isolirt werden können, auch als Tautomerie.

3) Ibid. Bd. 29 R. 499.

4) Ibid. Bd. 29 R. 503.

5) Ibid. Bd. 29 S. 1715. Ferner Brühl, ibid. R. 484.

6) Ibid. Bd. 19 R. 76.

aus thermochemischen Beobachtungen gefolgert, dass Aldehyde oft in der zweiten Form zur Reaction gelangen. Der Uebergang der Form I in die Form II ist nicht nur von einer Bewegung des Wasserstoffatoms der Aldehydgruppe, sondern von einer zweiten Bewegung, welche in einer Contraction der Atomgruppierung besteht, begleitet. Durch diese Contraction gelangt das Wasserstoffatom wieder in so grosse Nähe des Kohlenstoffatoms, dass wieder Bindung an den Kohlenstoff und Wiederherstellung der Aldehydgruppe erfolgt.

Während nun in den ebenerwähnten Fällen es sich um leicht vor sich gehende Uebergänge zwei labiler Formen in einander handelt, kann in anderen Fällen eine relativ stabile Verbindung in eine weit labilere nur mit Aufwendung von beträchtlicher Energie umgewandelt werden, wie z. B. Paraldehyd in Aldehyd; in wieder anderen Fällen ist es unmöglich, von der Umlagerungsform zurück zur labilen Muttersubstanz zu gelangen. Solche Fälle haben wir bei den Umlagerungsproducten des Amidoäthylaldehyds und des Diamidoacetons. Der Amidoäthylaldehyd verwandelt sich nach Versetzen seines salzsauren Salzes mit Barythydrat bei gewöhnlicher Temperatur bald in eine Gallerte, wobei die reducirenden Eigenschaften des Aldehyds völlig verloren gehen. Beim Kochen verändert sich auch das salzsaure Salz sehr bald unter Braunfärbung und Salmiakbildung in eine humusartige Materie (E. Fischer).

Das Diamidoaceton, aus dem salzsauren Salze in Freiheit gesetzt, verändert sich rasch von selbst unter Bildung einer amorphen Substanz (Rügheimer und Mieschel). Auch das freie Chitosamin verändert sich bald unter partieller Ammoniakabspaltung und Humusbildung.

Ich habe bei früherer Gelegenheit eine grosse Anzahl von Beispielen chemischer Labilität erwähnt<sup>1)</sup>; hier will ich mich auf Anführung noch folgender beschränken:

Bei 1. 3-Ketoaldehyden ist die in 2 befindliche Methylengruppe so labil, dass spontane Condensation eintritt (Claisen), während mit der Einführung eines Alkyls in jene Methylengruppe diese Labilität abnimmt oder wenigstens keine spontane Condensation eintritt. Der Doppelaldehyd der Korksäure verwandelt sich innerhalb einer halben Stunde nach seiner Darstellung in eine feste polymere Substanz

---

1) Die chemische Energie der lebenden Zellen, Cap. 11. Labilität und Activität im Protoplasma.

(Baeyer). Der Propargylaldehyd zerfällt in Berührung mit Alkali schon bei gewöhnlicher Temperatur in Acetylen und ameisensaures Salz (Claisen). Festes Benzaldoxim lagert sich schon beim Umkrystallisiren in sein flüssiges Isomeres um (Beckmann). Das Oxim der Formylessigsäure zerfällt schon beim Kochen mit Wasser unter Kohlensäureabspaltung (Pechmann). Nitrosoacetanilid wird schon bei gewöhnlicher Temperatur durch das wenig energische Benzol zersetzt unter Bildung von Diphenyl, Essigsäure und Stickstoff (Bamberger). Cyansäure lagert sich unter explosionsartigem Aufkochen schon wenige Grade über  $0^{\circ}$  in das polymere Cyamelid um (Liebig). Der Dicyanacetessigester verwandelt sich leicht in isomere Formen (W. Traube). Die wässerige Lösung der Dijodmalonsäure zersetzt sich bald von selbst unter Kohlensäureentwicklung (Willstätter). Monobromacetylen entzündet sich an der Luft von selbst; es polymerisirt sich ferner unter dem Einfluss des Lichtes leicht zu Tribrombenzol.

Diesen Fällen hoher Labilität möchte ich einige Fälle ausserordentlicher Stabilität und Schwerveränderlichkeit gegenüberstellen. So sind Metastyrol und der eine Gallerte bildende polymerisirte Zimmtsäureäthylester äusserst beständige Substanzen. Erlenmeyer fand (1877), dass letzterer selbst bei achttägigem Kochen mit weingeistiger Kalilösung, sowie beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf  $120-140^{\circ}$  nicht verändert wird. Auch wird er nicht einmal spurenweise von Alkohol, Aether, Benzol oder Schwefelkohlenstoff gelöst.

Wir werden vom Standpunkt der theoretischen Chemie aus schliessen müssen, dass kinetisch-labile Atomgruppierungen nicht nur eine grosse Beweglichkeit, sondern factisch einen lebhaften Bewegungszustand besitzen. Atombewegung von bedeutender Amplitude und Intensität ist aber kinetische chemische Energie. Diese Energieäusserung wird, wie schon erwähnt, durch Wärme im Gange erhalten und gewinnt mit der Temperatursteigerung an Intensität bis zu dem Punkt, wo chemische Veränderung durch Atomumlagerung oder Polymerisation eintritt. Es handelt sich also bei jener Steigerung um Ueberführung von thermischer in kinetische chemische Energie. Wärmeenergie bedingt bekanntlich nicht nur Molecularbewegung, sondern auch Atombewegung; diese thermische Energie nicht labil gelagerter Atome ist aber offenbar weit geringfügiger (weil grössere

Widerstände zu überwinden sind) als die Bewegungen, welche labil gelagerte Atome unter dem Einfluss der Wärme erleiden.

Grant Allen<sup>1)</sup> unterscheidet bei jeder kinetischen Energieform drei Zustände, einen separativen, einen aggregativen und einen continuirlichen. Kinetische chemische Energie tritt sowohl bei Zersetzungen auf als auch bei Vereinigung von Substanzen; für den dritten, continuirlich wirkenden Zustand wusste er kein Beispiel zu nennen. Diese Form liegt bei den labilen Substanzen vor. Sie kann von diesen auf andere weniger labile, aber immerhin noch leicht veränderliche Körper so übertragen werden, dass letztere chemisch verändert werden (Katalyse). So kann, wie Liebig beobachtete, Dicyan durch wässrigen Aethylaldehyd in Oxamid verwandelt werden. Salzsäure und Blausäure verbinden sich erst unter Druck bei höherer Temperatur mit einander; Gegenwart von Essigäther führt die Vereinigung schon bei  $-15^{\circ}$  C. herbei (Claisen und Mathews). Die Condensation von Triphenylmethyl zu Hexaphenyläthan wird durch Contact mit Halogenderivaten von Aethern (am besten Monochlormethyläthyläther) herbeigeführt (Gomberg). Thioharnstoff wird in Berührung mit einer alkoholischen Lösung von Aethylnitrit zu Rhodanammonium umgelagert (Claus). Auch in den Aethern und Estern ist eben eine gewisse Menge kinetischer chemischer Energie anzunehmen, welche aus der thermischen Atombewegung hervorgeht.

Solche katalytische Wirkungen haben wir auch in der Activität der Enzyme vor uns; es ist ja auch hier der labile Zustand auf's Innigste mit den Energieäusserungen verknüpft. Sind die labilen Atomgruppen durch Umlagerung oder irgend eine andere Veränderung verschwunden, so hört auch die Wirkung sofort auf<sup>2)</sup>. Die Vertreter der physikalischen Chemie haben dem Wesen der chemischen Labilität bisher wenig Beachtung geschenkt, und einer derselben hat erst vor Kurzem erklärt: „dass die Enzyme wohl im Stande sind, vorhandene Spannkkräfte auszulösen, aber nicht selbst Energie abzugeben, was insofern selbstverständlich ist, als sie bei den stattfindenden Reactionen nicht verbraucht werden“. Dieser Ausspruch lässt klar erkennen, dass das Wesen der Enzyme von

---

1) Force and Energy. London 1880.

2) Die Enzyme, welche durch Atomumlagerung ihrer labilen Gruppen verlustig gegangen sind, ähneln theilweise den gewöhnlichen Albumosen und Peptonen.

dieser Seite her wenig Aussicht auf eine baldige Klarstellung hat. Muss denn eine Maschine zu Grunde gehen, wenn sie einmal eine Arbeit geleistet hat? Die Enzyme sind so lange actionsfähig, als die labilen Gruppen, welche thermische in chemische Energie umwandeln können, erhalten sind.

Zur möglichst vollständigen Uebertragung der Energie gehört eine möglichst innige Berührung, eine moleculare Adhäsion der Enzyme an ihrem zu veränderndem Substrat. Dass die Configuration der Substratmoleküle in der That hierbei eine wichtige Rolle spielt, hat E. Fischer gezeigt. So wird z. B. das  $\alpha$ -Methylglykosid von Invertin gespalten, aber nicht das  $\beta$ -Methylglykosid, während umgekehrt das Emulsin das letztere spaltet, aber nicht das erstere. Doch auch die stereochemischen Vorstellungen, welche diese Erscheinungen gut erklären, sind nicht nach dem Geschmack mancher Autoren, obwohl diese absolut nichts Besseres an die Stelle zu setzen wissen.

Die Wirkungen der Enzyme bestehen bekanntlich entweder 1. in einfacher Spaltung, wie bei Depolymerisirung von Stärke zu den Dextrinen oder der Spaltung des Hydroperoxyds in Sauerstoff und Wasser, oder 2. in Hydrolyse<sup>1)</sup>, wie bei der Spaltung von Rohrzucker und den meisten Glykosiden, oder 3. in Zersetzung unter weitgehender Atomverschiebung mit oder ohne gleichzeitiger Hydrolyse, wie bei der Zymasegährung oder bei Proteinspaltung durch Trypsin.

Die im Obigen erörterte Auffassung hat ohnstreitig manche Aehnlichkeit mit der Liebig's und Nägeli's. Liebig nahm zur Erklärung der Fermentwirkungen einen speciellen Bewegungszustand an, der übertragen werde; diese Bewegung sollte durch sich zersetzende Körper herbeigeführt werden. Nägeli dagegen nahm an, dass die von den Fermenten ausgehenden Bewegungszustände nicht Zersetzungen zuzuschreiben sind, sondern der freien Wärme der Atmosphäre oder der in den Zellen durch die Athmung producirt Wärme. Diese Wärmeschwingungen könnten von den Fermentsubstanzen in geeigneter Weise übertragen werden. Nägeli, dem die Pflanzenphysiologie so viel verdankt, hatte das Studium der neueren theoretischen Chemie vernachlässigt, er kannte den wahren Charakter chemisch labiler Substanzen nicht.

---

1) Der Begriff Hydrolyse wird oft ungehörig erweitert und sogar auf totale Zersetzungen mit Atomverschiebungen bezogen.

Er äussert sich an einer Stelle<sup>1)</sup> folgendermaassen: „Nach den jetzt maassgebenden und ohne allen Zweifel ausreichend begründeten Vorstellungen der Molecularphysik haben die Moleküle, abgesehen von allfälligen fortschreitenden Bewegungen, auch um einen Gleichgewichtspunkt schwingende (unter Umständen rötirende) Bewegungen, und diese schwingenden Bewegungen kommen auch jedem einzelnen Atom und jeder Atomgruppe im Molekül zu. Wenn die Temperatur steigt, so verwandelt die Substanz einen Theil der aufgenommenen freien Wärme in gebundene Wärme oder Spannkraft (specifische Wärme, Wärmecapacität). Die Erhöhung der Spannkraft besteht darin, dass die Moleküle, sowie deren Atome und Atomgruppen lebhafter sich bewegen und innerhalb der Moleküle so intensiv werden, dass dieselben zerfallen, sich zersetzen und möglicher Weise neue Verbindungen eingehen.“

„Was wird nun geschehen, wenn bei einer Temperatur, welche dieses Zerfallen noch nicht im Gefolge hat, zwei Substanzen sich innig mit einander mengen (wie in einer Lösung), so dass ihre Moleküle in unmittelbarer Nähe sich befinden und auf einander wirken? Die beiden Substanzen befinden sich vor der Berührung in ungleichen Bewegungszuständen; durch gegenseitige Einwirkung findet eine Ausgleichung statt. Das frühere Gleichgewicht in den Molekülen wird gestört. Ist die Störung gross genug, so zerfallen dieselben; ist sie geringer, so tritt ein neues Gleichgewicht an die Stelle.“

In Bezug auf Liebig's Anschauung äussert sich (l. c.) Nägeli wie folgt: „Liebig spricht zwar im Verlauf der Darstellung zuweilen ebenfalls bloss von Uebertragung einer Bewegung, aber diese Bewegung wurde vorgängig stets als chemische Bewegung oder als Zersetzung aufgefasst. Der Gedanke, der bei allen Wandlungen der Theorie unwandelbar festgehalten wurde, war der, dass eine in chemischer Umsetzung begriffene Substanz ihre Umsetzung auf eine andere in der Nähe befindliche Substanz übertrage. Zuletzt (1870) war es das Eiweiss der lebenden Hefezelle, welches durch seine Zersetzung, wobei Zucker abgespalten werde, den Anstoss zur Alkoholgährung geben sollte, -- eine Theorie, die, abgesehen von der mangelnden thatsächlichen Begründung, schon desswegen unannehmbar ist, weil sie für die zahlreichen übrigen Gährungen keine Anwendung findet.“

1) Theorie der Gährung S. 24. München 1879.

Auch Ostwald äussert sich in ungünstigem Sinne. In seiner Schrift „Ueber Katalyse“ äussert er sich folgendermaassen: „Diese Hypothese molecularer Schwingungen hat sich in Folge einer grossen Beliebtheit erfreut und dürfte noch heute die Ansicht insbesondere der nichtbetheiligten Fachgenossen darstellen. Sie hat den besonderen Vorzug, dass sie überhaupt nicht widerlegt werden kann, denn sie ist einer Prüfung nicht zugänglich.“ Ferner: „Dass durch die Hypothese der molecularen Schwingungen die ganze Angelegenheit thatsächlich auf ein todtes Geleise gefahren war, lässt sich daraus erkennen, dass eine stete wissenschaftliche Bearbeitung des einst mit so grossem Eifer behandelten Problems hernach nicht eingetreten ist.“ — „Viel Günstigeres lässt sich von einem anderen Gedanken sagen, der lange vorher aufgestellt, inzwischen aber lange Zeit nicht zur Geltung gekommen war. Es ist dies die Idee der Zwischenreactionen.“ — „Es entsteht nun, vorausgesetzt, dass in einzelnen Fällen die Richtigkeit der Theorie der Zwischenproducte bewiesen ist, die neue Frage, ob auf diesem Wege eine Erklärung aller Katalysen gegeben sei. Ich glaube, dass hier unbedingt mit Nein geantwortet werden muss.“

Nach Ostwald ist ein katalytischer Vorgang — also auch Enzymwirkungen — eine Reaction, die durch Berührung mit gewissen Stoffen eine Aenderung der Geschwindigkeit erfährt. Er nimmt an, dass der Vorgang weit langsamer auch ohne einen katalytischen Einfluss stattfinden würde. Da nun dieses in weitaus den meisten Fällen nicht nachweisbar ist, so werden unendlich lange Zeiträume angenommen. Hat denn diese Hypothese nicht auch den „Vorzug, dass sie überhaupt nicht widerlegt werden kann“? Hat Ostwald nicht dadurch die Angelegenheit auf's Neue auf ein „todtes Geleise gefahren“?

## II. Natur der labilen Atomgruppen in den Enzymen.

Bei den gut studirten Enzymen hat man zwei labile Formen und die passive umgelagerte Form zu unterscheiden. Von den labilen Formen ist eine weit weniger labil, d. h. mehr resistenzfähig als die andere, jene ist das Zymogen, aus welchem — meist unter dem Einflusse verdünnter Säuren — diese, das eigentliche Enzym, hervorgeht. Welcher chemischer Vorgang hierbei stattfindet, ist noch nicht aufgeklärt. Ich habe aber vor Jahren einmal die Ansicht ge-



äussert, es könne sich um die Sprengung einer Lactambindung handeln, wobei bekanntlich aus einer Imidogruppe eine Amidogruppe entsteht. Eine solche musste in der Nähe einer Keton- oder Aldehydgruppe die Labilität und desshalb auch die Activität bedeutend steigern. Auch Vernon<sup>1)</sup> kommt zum Schlusse, dass eine chemische Veränderung innerhalb des Molekuls des Zymogens stattfindet, wenn es in Enzym übergehe, aber keine Spaltung oder Depolymerisation „judging from the fact that the fractional precipitability of zymogen and enzym by alcohol is the same“.

Die Muttersubstanzen der Zymogene sind bekanntlich die Prozymogene. Dieselben sind unlöslich und scheinen Verbindungen von Zymogen mit Nucleoproteiden zu sein. Nach Vernon besitzt die Diastase — gegenüber dem Trypsin und Pepsin — kein eigentliches lösliches Zymogen, sondern geht direct aus einem unlöslichen Prozymogen hervor<sup>2)</sup>.

Was nun die Natur der labilen Atomgruppen in den Enzymen selbst betrifft, so konnte diese nur durch ganz spezifische Reagentien aufgeklärt werden. Aus der Inactivirung resp. Umlagerung durch höhere Temperatur, Alkohol, Säuren oder Alkalien kann selbstverständlich kein Rückschluss gezogen werden auf die Natur der verschwundenen labilen Atomgruppierung. Es gibt aber eine Anzahl von Substanzen, welche selbst bei starker Verdünnung in ganz spezifische Gruppen eingreifen. Wenn nun durch solche Substanzen ein Enzym seine Activität einbüsst, so lässt sich der Schluss ziehen, dass jene labile Gruppierung, auf welche das Reagens einzuwirken im Stande ist, auch in dem Enzym vorhanden war. Von diesem Standpunkte aus konnte geprüft werden, ob einerseits Aldehyd- oder Ketongruppen bei dem Zustandekommen der Labilität in den Enzymen betheiligt sind. Meine ursprüngliche Meinung, es könnten Aldehydgruppen (neben Amidogruppen) die Labilität bedingen, änderte ich bald, als ich selbst sah, dass hochverdünnte alkalische Silberlösungen mit Enzymen bei gewöhnlicher Temperatur keine Metallabscheidung liefern<sup>3)</sup>. Ich vermuthete dann, dass es sich ent-

1) Journ. of Physiol. vol. 29 p. 332. 1903. Nach Vernon können auch die Enzyme (Trypsin) auf ihr Zymogen enzymbildend wirken (l. c.)

2) Den Prozymogenen ähnliche complicirte Proteide scheinen die  $\alpha$ -Katalase und das von Peckelharing sowohl als auch von Nencki und Sieber isolirte Pepsin zu sein.

3) Eine Silberabscheidung mit concentrirten Lösungen bei höherer Temperatur ist selbstverständlich in dieser Beziehung gar nicht entscheidend.

weder um polymerisirte Aldehydgruppen oder um die den Aldehydgruppen so nahe verwandten Ketongruppen handeln könnte. Ketone wie Aldehyde addiren Blausäure. Diese äussert bekanntlich auf viele Enzyme<sup>1)</sup> eine hemmende („lähmende“) Wirkung. Wird die freie Blausäure wieder entfernt, so ist auch die Activität der Enzyme wieder hergestellt. Diese Erscheinung erklärte ich mir so, dass eine vorhandene Ketongruppe eine lockere Verbindung mit Blausäure eingehe, welche sehr leicht wieder aufgehoben wird. Concentrirtere Blausäure z. B. von 25 % tödtet allerdings die Pancreasdiastase, wie ich fand, aber noch nicht das Pancreastrypsin<sup>2)</sup>.

Nun reagiren Ketongruppen (wie Aldehydgruppen) bekanntlich leicht in neutraler Lösung und selbst bei hoher Verdünnung mit Hydrazin, Methyl- und Phenylhydrazin, ferner mit Hydroxylamin, wobei Verbindungen entstehen, welche Hydrazone und Oxime (Ketoxime resp. Aldoxime) genannt werden. Von diesem Standpunkte aus habe ich schon im Jahre 1888 eine verdünnte neutrale Lösung freien Hydroxylamins auf Diastase wirken lassen und beobachtet, dass bei 24 Stunden Stehen dieses Enzym unwirksam wird<sup>3)</sup>. Später constatirte ich diese Wirkung auch bei Katalase<sup>4)</sup>. 1 g salzsaures Hydroxylamin, gelöst in 20 ccm Wasser und genau mit Soda neutralisirt, wurde mit zerriebenen, an Katalase reichem Tabaksblatt 18 Stunden bei 16—18° C. stehen gelassen. Es war dann jede Spur der löslichen Katalase inactiv geworden, während die unlösliche Form oder die  $\alpha$ -Katalase noch theilweise unverändert war. Phenylhydrazin schädigt bei gewöhnlicher Temperatur nach 24 Stunden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Katalase bedeutend, weniger das Emulsin.

Vor Kurzem hat nun K. Aso<sup>5)</sup> auf meinen Vorschlag hin einige weitere Versuche unternommen, und zwar nicht nur mit Hydroxylamin, sondern auch mit Hydrazin und Methylhydrazin. Die sauer reagirenden Salze dieser Basen wurden mit Soda genau neutralisirt und aus dem abgewogenen ursprünglichen Salze die Menge der freien Base berechnet. In diesen neutral reagirenden Lösungen wurden 0,5—1 g Pepsin, Trypsin, Diastase oder Emulsin gelöst und diese

1) Nicht auf Emulsin (E. Fischer).

2) Pflüger's Archiv Bd. 27 S. 208.

3) Journ. f. prakt. Chemie Bd. 37 S. 704.

4) Catalase, a new enzym of general occurrence, U. S. Department of Agriculture p. 29. 1901.

5) Bulletin, College of Agriculture vol. 6 No. 1. Tokyo.

Lösungen ebenso wie die Controllösungen<sup>1)</sup> nach kürzeren oder längeren Zeiträumen wieder auf Activität geprüft. Die Resultate waren:

Hydrazin tödtet in 1 %iger Lösung bei 40 ° C. in zwei Stunden Pepsin, Trypsin und Diastase vollständig; Emulsin nahezu vollständig in acht Stunden.

Methylhydrazin schädigt in 0,032 %iger Lösung das Trypsin bei 40 ° C. in einer Stunde; es tödtet in 0,32 %iger Lösung bei 24—32 ° C. Diastase und Emulsion; es tödtet in 0,64 %iger Lösung bei 40 ° C. das Pepsin in zwei Stunden.

Hydroxylamin tödtet in 1 %iger Lösung bei 40 ° C. in vier Stunden Pepsin, Trypsin, Diastase und Emulsin.

Man ersieht hieraus, dass unter der charakteristischen Wirkung dieser Basen die Enzyme in der That ihre Actionsfähigkeit einbüßen. Was Zymase betrifft, hat Wroblewski<sup>2)</sup> die Wirkung des Hydroxylamins beobachtet: „Nach dem Versetzen des (aus Hefe ausgepressten) Saftes mit neutralisirter Lösung des salzsauren Hydroxylamins wird die Reaction nach einiger Zeit sauer, und es entsteht ein Niederschlag, wobei die Gährfähigkeit des Saftes erlischt; dies geschieht nach dem Zusatze von 1,3 % des Reagens; nach einem Zusatz von 0,65 % desselben entsteht nur ein schwacher Niederschlag, und die Gährfähigkeit wird geschwächt, aber nicht aufgehoben; 0,325 % Hydroxylamin rufen keinen Niederschlag hervor, und der Saft vergäht nur wenig schwächer wie bei der Vergleichsprobe.“

Da, wie oben hervorgehoben, gewöhnliche Aldehydgruppen ausgeschlossen sind, so sind die beobachteten enzymtödtenden Einflüsse dieser Basen auf Ketongruppen zu deuten; denn polymerisirte Aldehydgruppen würden unter den angegebenen Bedingungen wohl kaum mit jenen Basen reagiren, sie müssten erst Depolymerisation erleiden. Da aber gewöhnliche Ketone in der Regel keine so leicht veränderliche Natur aufweisen als die Enzyme, so hegte ich schon seit lange die Vermuthung, dass in den Enzymen die Labilität durch gleichzeitig vorhandene Amidogruppen gesteigert wird. Nun kennen wir verschiedene Mittel, um auf Amidogruppen zu

---

1) Hier wurden einige Tropfen Aether zugesetzt, um Fäulnisvorgänge auszuschliessen. Bei den Hauptlösungen war dieses unnötig, da wegen der starken Giftwirkung jener Basen Bakterienentwicklung ohnehin unmöglich war.

2) Centralbl. f. Physiol. 1889 H. 12.

prüfen<sup>1)</sup>, aber nur wenige sind hier anwendbar. In erster Linie kann man das Dicyan in Betracht ziehen, es wirkt leicht auf Amidogruppen verschiedener Körper, aber leider nicht aller, ein, z. B. auf die im Anilin, Amidobenzoëssäure, Methylthioharnstoff, während es auf Harnstoff und Asparagin nicht wirken soll. Ich beobachtete ferner im Verein mit Tsukamoto die stark giftige Wirkung des Dicyans auf höhere Pflanzen, Pilze und niederstehende Thiere<sup>2)</sup>. Bei jenen Versuchen wurde unter Anderen gefunden, dass eine frisch hergestellte wässrige 0,04 %ige Lösung von Dicyan Hefe innerhalb 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur so vollkommen abtödtet, dass keine Spur von Gährfähigkeit mehr beobachtet werden kann. Man konnte also wohl schliessen, dass die Zymase fast ebenso empfindlich gegen Dicyan ist als das lebende Protoplasma, und dass wahrscheinlich sehr labile reagirfähige Amidogruppen<sup>3)</sup> in diesen Gebilden enthalten sind. Es war daher bei dem häufig analogen Verhalten von Protoplasma und Enzym auffallend, dass Pepsin, Trypsin, Emulsin und Diastase durch Dicyan nicht unwirksam gemacht werden, wie vor Kurzem Aso constatirt hat. Die Lösungen dieser Enzyme kamen hochverdünnt zur Anwendung, weil sonst kein sicherer Schluss auf einen hohen Labilitätsgrad der etwa angegriffenen Amidogruppen hätte gezogen werden können; wird doch, wie ich vor langer Zeit beobachtete, gewöhnliches Albumin (in 10—25 %iger Lösung) leicht von Dicyan angegriffen<sup>4)</sup>. Man könnte sich nun denken, dass jene Enzyme in hochverdünnter Lösung wohl reagiren, aber ein Verlust der Enzymactivität desshalb nicht eintritt, weil möglicher Weise eine neue Amidogruppe an Stelle der angegriffenen gebildet wird. Das Dicyan kann nämlich in mehrfacher Weise auf Amidogruppen einwirken, wobei entweder eine Imidogruppe oder eine Amidogruppe entsteht:

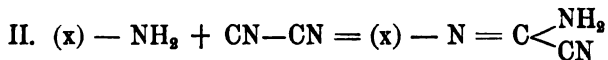
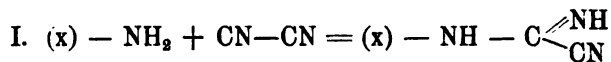
---

1) Nach Einhorn kann in gewissen Fällen das von ihm dargestellte Benzcatechincarbonat dazu dienen. — Die Isonitrilreaction mit Chloroform und Kali ist ebenso nur auf specielle Fälle beschränkt.

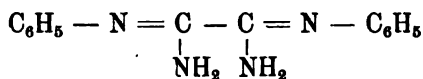
2) Forschungsberichte über Lebensmittel Bd. 1 H. 7.

3) Dicyan kann allerdings auch auf manche labile Hydroxylgruppen einwirken, wie ich für Pyrogallol gezeigt habe, und, bei Gegenwart von Natriumäthylat, auch in manche labile Methylengruppen (Acetessigester, nach W. Traube), allein diese Reactionen können der Giftwirkung wohl kaum zu Grunde liegen.

4) Journ. f. prakt. Chemie 1877.



Nach Tiemann<sup>1)</sup> ist das bei der Einwirkung von Dicyan auf Anilin entstehende Cyananilin nicht nach Gleichung I, sondern nach II gebildet, und kommt diesem Product die Structurformel zu:



und Bamberger<sup>2)</sup> hat aus Phenylhydracin ein ganz analoges Product gewonnen, in welchem er ebenfalls zwei neugebildete Amidogruppen annimmt. Man kann analoger Weise auch schliessen, dass möglicher Weise bei der Einwirkung von Dicyan auf Enzyme eine neue Amidogruppe gebildet wird, und dass jene Einwirkung daher noch nicht zum Verlust der Enzymactivität zu führen braucht. Immerhin ist hier das ganz verschiedene Verhalten der Zymase bemerkenswerth.

Eine recht charakteristische Wirkung auf Amidogruppen übt bekanntlich salpetrige Säure selbst bei hoher Verdünnung aus. Zunächst entsteht die Diazogruppe, welche aber bei den Körpern der aliphatischen Reihe sofort weiter unter Stickstoffentwicklung in die Hydroxylgruppe übergeht. Da aber manche Enzyme überhaupt gegen jede Säure sehr empfindlich sind, kann die specifische Wirkung der salpetrigen Säure nur bei denjenigen Enzymen versucht werden, welche weniger empfindlich gegen sehr verdünnte Säuren sind. Wroblewski beobachtete (l. c.), dass, wenn Hefepresssaft mit 0,5 % Natriumnitrit versetzt wird, die Gährwirkung der Zymase erlischt. Aso (l. c.) hat hochverdünnte Lösungen von Natriumnitrit und Natriumnitrat nach Zusatz geringer Enzymmengen mit den äquivalenten Mengen verdünnter Schwefelsäure versetzt und nach bestimmten Zeiten die Lösungen auf die betreffenden Enzymwirkungen geprüft; es stellte sich dabei das bemerkenswerthe Resultat heraus, dass salpetrige Säure in der That weit schädlicher wirkte als Salpetersäure; die Tödtung durch jene Säure von so schwacher Acidität konnte daher nicht durch Säurewirkung bedingt

1) Ber. d. chem. Gesellsch. Bd. 22.

2) Chem. Centralbl. Bd. 2 S. 1004. 1893.

sein; es konnte hier nur ihre specifische oxydirende Wirkung auf Amidogruppen das Resultat herbeigeführt haben.

Also hat folgende Daten beobachtet:

Salpetrige Säure von 0,2% tödtet Pepsin in 1 Stunde bei 40°

" " " 0,05% " Trypsin „ 1 „ „ 40°

" " " 0,05% " Emulsin in 16 Stunden bei 18°.

Mit dieser Diastase konnte kein zuverlässiger Versuch gemacht werden, weil diese gegen jede Säure ungemein empfindlich ist.

Da auch Aldehyde mehr oder weniger leicht in labile Amidogruppen eingreifen, so habe ich schon im Jahre 1888 die Wirkung des Formaldehyds auf Enzyme versucht und damals beobachtet, dass eine 5% ige neutrale Lösung desselben Pepsin und Diastase bald unwirksam macht und Emulsin, Papayotin und Trypsin hierbei unwirksame Niederschläge liefern<sup>1)</sup>. Seither haben auch Andere diesen Einfluss des Formaldehyds beobachtet. Folgende Tabelle enthält die auf solche Beobachtungen bezüglichen Daten:

Enzym	Concentration d. Formaldehyds in Proc.	Zeit bis zur Tödtung des Enzyms	Autor
Pepsin . . . .	4—5	24 Stunden	Sawamura, Loew
Trypsin . . . .	5	24 Stunden	Loew
Katalase . . . .	4	1 Stunde	Loew
Diastase . . . .	1—5	24 Stunden	Bokorny, Loew
Myrosin . . . .	5	bald	Bokorny
Chymosin . . . .	0,5	bald	Bokorny
Sacrase . . . .	5	1 Stunde bei 54°	Pottevin
Zymase . . . .	0,05	bald	Wroblewski
Papain . . . .	0,4	bald bei 40°	Vines

Aus allen hier beschriebenen Versuchen darf wohl gefolgert werden, dass die Anschauung, die Labilität der Enzyme beruhe auf der gleichzeitigen Anwesenheit von Keton- und Amidogruppen, eine wesentliche Stütze findet. Die erhaltenen Resultate dürften schwerlich auf eine andere Anschauung passen.

Besteht aber diese labile Atomgruppierung in den Enzymen, so existirt auch ein atomarer Bewegungszustand in diesen,

1) Journ. f. prakt. Chemie Bd. 37 S. 704. Peckelharing erwähnt, dass Formaldehyd Pepsin nicht tödtete, allein er verwendete einerseits keine neutrale, sondern eine mit etwas Salzsäure versetzte Lösung, und andererseits nahm er den Formaldehyd zu verdünnt. Meine Beobachtungen wurden von Sawamura bestätigt.

der in Folge seiner Intensität als kinetische chemische Energie anzusprechen ist. Dieser wird durch die freie Wärme der Atmosphäre unterhalten, durch künstliche Wärmequellen aber gesteigert bis zu einem gewissen Punkte, bei welchem unter den gegebenen Bedingungen Umlagerung erfolgt. Dieser Punkt variiert innerhalb gewisser Grenzen, je nach der Reaction des Mediums, der Anwesenheit gewisser Salze u. s. w. Durch die Umlagerung wird die labile Atomgruppierung zerstört, die Atommaschine, welche Wärme in chemische Energie umzusetzen vermochte, vernichtet. Jene Atombewegung aber kann unter geeigneten Umständen so auf andere Substanzen von relativ geringer chemischer Cohäsion übertragen werden, dass diese durch weitere Auflockerung der inneren Affinitäten zerfallen.

Es ergibt sich nun die Fragestellung: Wird es möglich sein, synthetisch Substanzen von solcher Labilität und Configuration zu gewinnen, dass ähnliche Spaltungen wie durch Enzyme ausgeführt werden können?

Darauf möchte ich erwidern: Wenn es einmal in Chemikerkreisen fashionabel wird, Synthesen hoch-labiler Körper nachzugehen und das Wesen der chemischen Labilität noch eingehender zu studiren, dann werden auch Synthesen von enzymartig wirkenden Körpern nicht zu den Unmöglichkeiten gehören.

---

## Zur Geschichte der Entdeckung der chemischen Verwandtschaft von Chloro- phyll und Blutfarbstoff.

Von

Prof. Dr. **L. Marchlewski.**

Ich bin leider genöthigt, auf einen Aufsatz<sup>1)</sup> der Dr. Gräfin v. Linden, den ich jetzt erst zu Gesicht bekam, einzugehen, da derselbe in einer mir unbegreiflichen Art die Geschichte der Entdeckung der chemischen Verwandtschaft des Chlorophylls und Blutfarbstoffs unrichtig wiedergibt. Obwohl ich annehmen darf, dass den mit dieser wichtigen Frage sich näher Beschäftigenden der richtige Sachverhalt bekannt ist, so möchte ich mir doch erlauben, an dieser Stelle diese Angelegenheit aufzuklären, da Diejenigen, die nicht in der Lage sind, die Literaturquellen selbst zu studiren und in dem Aufsatz der Gräfin v. Linden eine Directive gefunden zu haben hoffen, arg getäuscht werden.

Die Verfasserin erwähnt bei der Besprechung der genannten Verwandtschaft an mehreren Stellen verschiedene Autoren, aber kein einziges Mal erwähnt sie Diejenigen, die die Entdeckung thatsächlich gemacht haben. Nencki, Zaleski und Küster, von deren Arbeiten Gräfin v. Linden spricht, haben über Chlorophyll überhaupt nicht gearbeitet.

Der richtige Sachverhalt ist folgender. Bekanntlich gelang es Hoppe-Seyler<sup>2)</sup> und später Nencki und Sieber<sup>3)</sup>, aus dem Hämin ein eisenfreies Derivat zu erhalten, welches sie Hämatoporphyrin nannten und welches durch ein überaus charakteristisches Spectrum ausgezeichnet ist. Bei seinen Untersuchungen über Chlorophyll gelang es Hoppe-Seyler<sup>4)</sup> ein rothes Abbauproduct zu erhalten, welches

---

1) Dieses Archiv Bd. 98 S. 1. 1903.

2) J. Th. 1871 S. 78.

3) Ber. Bd. 17 S. 2272. M. 9, 115.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 4 S. 193. 1880, Bd. 5 S. 75. 1881.



er Dichromatinsäure nannte, dessen angebliches Spaltungsproduct ein Spectrum zeigte, welches nach Hoppe-Seyler mit dem des Hämatoporphyrins gewisse Aehnlichkeiten besitzt und nannte daher dasselbe Phylloporphyrin, obwohl er an eine wirkliche Verwandtschaft beider Farbstoffe nicht dachte, eine diesbezügliche Vermuthung wenigstens nicht aussprach, und wohl auch nicht annehmen konnte, da die Dichromatinsäure nach ihm stickstofffrei sein sollte. Später untersuchte E. Schunck<sup>1)</sup> das Verhalten von Phyllocyanin, eines Derivates des Chlorophylls unter der Einwirkung von schmelzendem Alkali. Er isolirte in winzigen Mengen ein rothes Product, für welches er den Namen Phylloporphyrin beibehielt, dessen Spectrum er oberflächlich besprach und auch nicht ganz richtig angab. Sodann wurde mir die Ehre zu Theil, in dem Laboratorium des genannten berühmten englischen Forschers zu arbeiten, ich bemühte mich womöglich eine bessere Methode zur Darstellung des Phylloporphyrins zu finden, da der Körper für die Chlorophyllforschung von grossem Werthe zu sein versprach. Dies gelang mir auch, indem ich Phyllo-  
taonin bezw. seine Aether mit alkoholischer Lösung von KOH in zugeschmolzenen Röhren auf hohe Temperaturen erhitzte<sup>2)</sup>. Die Methode gab eine Quantität von Phylloporphyrin, die es ermöglichte, eine genauere Untersuchung durchzuführen. Auf Grund der erhaltenen Resultate gelang es vor Allem, die Hoppe-Seyler'schen Angaben aufzuklären und zu berichtigen; es zeigte sich, dass die Dichromatinsäure kein einheitliches Product sein konnte, und dass ihr vermeintliches Zersetzungsproduct in Wirklichkeit ein Umwandlungsproduct unter dem Einfluss von Säuren ist, aus welchem der ursprüngliche Körper durch Alkaliwirkung regenerirt werden konnte. Sodann erwies sich, dass die Hoppe-Seyler'sche Angabe, das rothe Spaltungsproduct des Chlorophylls wäre stickstofffrei, irrthümlich ist. Thatsächlich gab eine Verbrennung des Phylloporphyrins die Formel  $C_{16}H_{18}N_2O$ . Dieses Resultat war nun für die Entdeckung der chemischen Verwandtschaft des Chlorophylls und Blutfarbstoffs das erste entscheidende Moment, denn dasselbe (und nur dieses) veranlasste mich einen directen Vergleich des Phylloporphyrins mit dem analog zusammengesetzten Hämatoporphyrin ( $C_{16}H_{18}N_2O_8$ ) durch-

---

1) Proc. Royal Society vol. 50 p. 302.

2) Annalen der Chemie Bd. 284 S. 94. 1894, Bd. 288 S. 209. 1895, Bd. 290 S. 306. 1896.

zuföhren. Das Ergebniss war überraschend. Beide Körper sind durch äusserst charakteristische, nahezu identische Spectren ausgezeichnet. In neutraler Lösung zeigen beide Farbstoffe 7 Bänder (im stärker gebrochenen Theil) und 3 Bänder in saurer Lösung (bei hinreichender Verdünnung)<sup>1)</sup>. Weiterhin ergab sich, dass Phylloporphyrin ähnlich wie Hämatoporphyrin bei der trockenen Destillation und bei der Destillation mit Zinkstaub Pyrrol liefert u. s. w. Auf diese Thatsachen gestützt, sprachen wir in einer mit E. Schunck publicirten Abhandlung<sup>2)</sup> den Schluss aus, dass Hämatoporphyrin und Phylloporphyrin, also auch ihre Muttersubstanzen nahe verwandte Körper sind, und die damals herangezogenen Argumente wurden auch allgemein als beweisend anerkannt. Ueber meinen Antheil an dieser Entdeckung sprach sich Schunck<sup>3)</sup> wie folgt aus: „This discovery was made in my laboratory, but the merit of it is chiefly due to my friend and former collaborator, Dr. Marchlewski.“

Die Stellung von Nencki<sup>4)</sup> zu der erwähnten Arbeit wird genügend durch die folgenden Sätze aus dem geistreichen Artikel: „Ueber die biologischen Beziehungen des Blatt- und des Blutfarbstoffes“ dieses genialen polnischen Gelehrten beleuchtet: „Es sei mir gestattet, die biologische Bedeutung des vor Kurzem von Schunck und Marchlewski gelieferten Nachweises, dass ein Derivat des Chlorophylls — das Phylloporphyrin — zu dem von mir und Sieber dargestellten Hämatoporphyrin in naher genetischer Beziehung steht, hervorzuheben.“ „Die Entdeckung von Schunck und Marchlewski ist für die biologische Chemie desshalb von so capitaler Bedeutung . . .“

Selbstverständlich war es wünschenswerth, das erhaltene Resultat angesichts seiner grossen biologischen Tragweite noch durch weitere Forschungen zu erhärten. Ich selbst habe daher getrachtet, vom Phylloporphyrin zu Producten zu gelangen, die auch aus dem Hämatoporphyrin erhältlich sind. Als Küster seine Resultate über die Hämatinsäuren bekannt gab, unternahm ich sofort die Oxydation des Phylloporphyrins und erhielt auch, noch vor dem Jahre 1900 eine geringe Menge einer Säure, die ich mit Hülfe einer

1) Bei dieser Gelegenheit wurde zum ersten Mal das Absorptionsspectrum des Hämatoporphyrins gründlich durchgeforscht und genau beschrieben.

2) Annalen der Chemie Bd. 290 S. 306. 1896.

3) Journ. of the Society of chem. Industry 1897 p. 590.

4) Ber. Bd. 29 S. 2877. 1896.

kleinen Probe Hämaminsäure, die mir Herr Küster gütigst zur Verfügung stellte, mit letzterer identificiren konnte. Da ich jedoch damals zu wenig Material hatte, um quantitative Untersuchungen durchzuführen, so wollte ich das erhaltene Resultat nicht publiciren. Inzwischen versuchte Nencki mit Zaleski<sup>1)</sup> Hämatorporphyrin abzubauen, um womöglich zum Phylloporphyrin zu gelangen, und obwohl ihnen dies nicht gelang, so erhielten sie doch ein ungemein wichtiges Resultat, nämlich sie zeigten, dass Hämatorporphyrin zu Hämopyrrol abgebaut wird, einem Körper, der angesichts Küster's Forschungen über die Hämaminsäure, als Methyl-n-Propylpyrrol aufzufassen ist. Am Schlusse ihrer Arbeit bemerken Nencki und Zaleski<sup>2)</sup>: „Wir zweifeln auch nicht daran, dass das Phylloporphyrin, mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid in Eisessig behandelt, Hämopyrrol geben wird.“ Ich denke, zu einer solchen Aeussderung konnten sich die genannten doch nur dann für berechtigt fühlen, wenn sie die von E. Schunck und mir behauptete Verwandtschaft des Phylloporphyrins und Hämatorporphyrins auf Grund der von uns gelieferten Beweise als erwiesen betrachtet haben.

Nachdem Nencki's und Zaleski's Resultate bekannt wurden, und ich mich überzeugte, dass Phyllocyanin-Kupferacetat leicht zu einem farblosen Product durch Zink und Salzsäure reducirt wird, schlug ich Nencki vor, die Reduction von Chlorophyllderivaten mit mir auszuführen, welchen Vorschlag er auch annahm. Die Reduction eines Phyllocyanin-Kupferacetatpräparates, das ich ihm sandte, ergab auch das erwartete Resultat, nämlich Hämopyrrol, während ich selbst dieselbe Umwandlung qualitativ für Aethylphyllotaonin constatirte. Das erhaltene Resultat publicirten wir gemeinschaftlich im Bull. intern. de l'Acad. des Sciences de Cracovie<sup>3)</sup>.

Etwas später war ich in der Lage, meine Oxydationsversuche fortzusetzen. Mit 5 g Phylloporphyrin operirend, gelang es mir genügend des reinen Oxydationsproductes zu gewinnen, um mit absoluter Sicherheit seine Identität mit der Hämaminsäure zu beweisen<sup>4)</sup>.

Angesichts dieses Sachverhaltes hoffe ich annehmen zu dürfen, dass Gräfin v. Linden selbst geneigt sein wird einzusehen, dass

---

1) Bull. international de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1901 p. 217.

2) Ber. Bd. 34 S. 1010. 1901.

3) 1901 p. 277.

4) Bull. international de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1902 p. 1.

die Citirung verschiedener Autoren, aber zugleich Vernachlässigung E. Schunck's und meines Namens bei der Besprechung der Entdeckung der chemischen Verwandtschaft des Chlorophylls und Blutfarbstoffs etwa ebenso zu qualificiren ist, wie „a wedding without the bride“ <sup>1)</sup>).

---

1) Ausser den oben berührten Beweisen für die Verwandtschaft des Chlorophylls und Blutfarbstoffs mag noch auf meine z. Th. mit C. A. Schunck publicirten Arbeiten: Journ. chem. Society vol. 77 p. 1080. 1900, Bull. intern. de l'Acad. des Sciences de Cracovie 1902 p. 223, verwiesen sein.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.)

## Beiträge zur Lehre von der Diurese.

### IX.

#### Die Leistung der entkapselten Niere.

Von

Dr. **Biberfeld.**

In Nr. VI dieser Beiträge hat Ruschhaupt<sup>1)</sup> den Einfluss, den die Entkapselung der Niere auf die Kochsalzdiurese ausübt, beschrieben. Schon vor ihm hatten Gottlieb und Magnus<sup>2)</sup> an der entkapselten Niere onkometrische Versuche angestellt, ohne aber hierbei auf den Einfluss, den die Entkapselung an sich auf die Secretion hat, einzugehen. Ruschhaupt kam zu dem Ergebniss, dass die kapsellose Niere in der Diurese mehr Harn liefere als die der anderen Seite. Seine Versuche waren meist so angestellt worden, dass er der am morphinisirten Thiere (Kaninchen) vorgenommenen Entkapselung noch an demselben Tage den Diureseversuch folgen liess. In einem der angeführten Fälle (Versuch XX) fand er dagegen eine Verminderung auf der operirten Seite; hier hatte er die Urinsecretion erst am Tage nach der Entfernung der Kapsel untersucht. Er bezog diese Abweichung auf Adhäsionen, die die Niere fest umgaben. Diese Verhältnisse bedurften der Klarstellung, und so gab uns eine private Anfrage des Herrn Geheimrath Senator in Berlin in Betreff des endlichen Schicksals der operirten Niere den Anlass, Versuche in dieser Richtung anzustellen. Da Ruschhaupt uns durch einen so jähen Tod entrissen worden ist, fiel diese Aufgabe mir zu. Ich habe daher am Kaninchen eine Reihe von Versuchen am 2., 3., 4. und 12. Tage nach der Entkapselung angestellt, über die hier berichtet werden soll. — Zur Methodik möchte ich bemerken, dass ich in einigen Versuchen die Kapsel von einem Lumbarschnitt, meist aber von der Peritonealhöhle aus entfernte. Dieses letztere Verfahren erwies sich als das für die Niere schonendere

1) Dieses Archiv Bd. 91 S. 628 ff.

2) Archiv f. exper. Pathol. Bd. 45.

und wird von den Thieren gut vertragen; ich habe nur ein Thier an Peritonitis verloren. Die Ureterencanülen habe ich dicht hinter der Blase eingebunden.

Die Versuche sind aus bekannten Gründen so ausgeführt worden, dass die Ureterencanülen stets während einer starken Diurese eingeführt wurden. Dann konnte ich meist auch nach dem Abklingen der Diurese den Harn ohne Störung durch Gerinnungsbildung auffangen. Eine Bestimmung der Secretion „normal“ arbeitender Nieren war so allerdings nicht möglich; doch erscheint es wohl erlaubt, anzunehmen, dass die normale Secretion mit der nachdiuretischen in Parallele zu stellen ist.

Als Resultat ergab sich mir Folgendes: In allen Versuchen, bei denen nicht weiter unten zu erörternde pathologische Verhältnisse vorlagen, sonderte die entkapselte Niere auf der Höhe der Diurese eine grössere Menge Urin ab als die normale. Liess aber die Secretion nach, so näherten sich die beiderseits gelieferten Werthe, und weiterhin, wenn ungefähr normale Mengen secernirt wurden, producirte gerade die normale Niere mehr Harn. Als Beispiel führe ich Versuch IV an:

Kaninchen, 1850 g. Am 15. Dec. linke Niere von der Peritonealhöhle aus entkapselt, am 17. Dec. 9<sup>h</sup> 10—35' Einführung der Ureterencanülen während eines Einlaufes von 90 ccm 5%iger NaCl-Lösung in die Vena facialis anter.

Zeit	Menge	centration an NaCl	Menge	centration an NaCl	
9 <sup>h</sup> 35—40'	10,2	0,95 %	7,8	0,98 %	
40—45'	8,1		6,6		
45—50'	6,8		6,0		
50—60'	7,2	1,05 %	6,1	0,95 %	
10 <sup>h</sup> 0—10'	4,8	1,11 %	4,7	1,22 %	
10—20'	1,6	1,46 %	2,0	1,40 %	r. schwach blutig
20—40'	1,4	1,86 %	2,0	1,68 %	
40—60'	0,7		1,4		
11 <sup>h</sup> 0—10'	6,0	0,98 %	5,7	0,99 %	Einlauf 17 ccm
10—20'	7,5	1,1 %	7,9	1,05 %	Thier sehr un-
20—30'	4,0		5,2		ruhig
30—40'	7,1	1,1 %	8,3	1,0 %	13 ccm Einlauf
40—50'	5,6		7,0		
50—60'	2,6	1,6 %	3,5	1,46 %	Thier sehr un-
12 <sup>h</sup> 0—15'	2,1		2,7		ruhig
15—25'	0,7	—	1,2	—	

Getödtet (durch Luftembolie). Die linke Niere an der normalen Stelle, mit dünnen spinnwebartigen Adhäsionen überzogen.

Als Beispiel für das Verhalten der Niere längere Zeit nach der Entkapselung sei folgendes Protokoll angeführt:

### Versuch III.

Kaninchen, 2300 g. 30. November. Entkapselung der rechten Niere vom Rücken her. 11. December. 9<sup>h</sup> 30—50'. Einführung der Ureterencanülen; Einlauf von 28 ccm 5 %iger NaCl-Lösung.

Zeit	Links	Rechts	
	Menge in ccm	Menge in ccm	
9 <sup>h</sup> 50—55'	6,6	8,1	
55—60'	6,5	7,9	
10 <sup>h</sup> 0—5'	5,5	6,5	
5—15'	4,5	6,2	
15—25'	2,6	4,0	
25—35'	1,3	1,5	
35—45'	0,8	0,2	
45—55'	0,7	0,3	
55—11 <sup>h</sup> 5'	0,8	0,4	
11 <sup>h</sup> 5—15'	3,3	3,8	Einlauf 10 ccm 5 %iger NaCl-Lösung.
15—22'	verloren	gegangen	
22—30'	1,2	1,4	
30—40'	0,9	1,1	
40—50'	0,5	0,2	
50—60'	0,5	0,5	
0—10'	0,7	0,5	
12 <sup>h</sup> 10—25'	0,7	0,7	
25—35'		4,3	Einlauf 10 ccm
	4,2	ein Theil verloren gegangen	
35—50'	1,3	2,2	
50—55'	1,1	1,9	
55—60'	1,0	1,9	

Getödtet. Die rechte Niere liegt an der normalen Seite. Sie ist an der vorderen Seite mit einem dünnen, spiegelnden Ueberzug versehen, in dem man einige starke, anscheinend neugebildete Gefässe sieht. An der Hinterwand ist sie so fest mit den Muskeln der hinteren Bauchwand verwachsen, dass eine Trennung von dieser ohne Substanzverlust nicht möglich ist.

Ein gleiches Verhalten zeigte sich auch in Versuchen, die am zweiten und vierten Tage nach der Entkapselung vorgenommen wurden: zur Zeit der grossen Harnfluth beförderte die operirte Niere mehr Excret heraus; war die Diurese vortüber, so lieferte sie weniger.

Diese Umkehr konnte ich auch in den Fällen feststellen, in denen der Diureseversuch der Entkapselung sehr bald (ca. 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden nachher) folgte, wie folgender Versuch zeigt.

## Versuch X.

Kaninchen, 2400 g. 4. Januar. 10<sup>h</sup> Entkapselung der linken Niere von der Peritonealhöhle aus. 11<sup>h</sup> 00—35' Einlauf von 26 ccm 5% iger NaCl-Lösung; Einführung der Ureterencanülen.

Zeit	Links		Rechts		
	Menge	Con- centration an NaCl	Menge	Con- centration an NaCl	
11 h 35—40'	7,0	} 0,98 %	3,0	} 1,05 %	Einlauf 10 ccm 5 % iger NaCl- Lösung
40—45'	3,3		2,1		
45—50'	2,8	} 0,98 %	2,2	} 1,05 %	
50—60'	2,8		1,7		
12 h 0—15'	2,2	} 0,98 %	1,9	} 0,93 %	
15—30'			verloren gegangen		
30—45'	0,7	} 1,05 %	1,8	} 1,05 %	
45—55'	0,9		1,0		
55—1 h 5'	0,6		0,6		
1 h 5—10'	2,4		1,5		
10—16'	2,5	1,1 %	2,4	1,1 %	
16—25'	1,4	0,81 %	1,7	0,93 %	

Dieses letztere Ergebniss, dass am Tage der Entkapselung die operirte Niere im nicht-diuretischen Zustande weniger Harn lieferte, steht scheinbar im Widerspruch mit dem Resultate des Versuchs VIII in der Arbeit Ruschhaupt's (l. c. S. 624), in dem die linke (kapsellose) Niere noch zwei Stunden lang nach Beendigung der Kochsalzinfusion doppelt so viel secernirte wie die rechte. Nun hat aber Ruschhaupt seinem Thiere die Kapsel in Morphin-Narkose entfernt und dann den Diureseversuch „nach Abklingen“ der Narkose angestellt. Beim Kaninchen ist es jedoch schwierig, den Zeitpunkt zu bestimmen, in dem thatsächlich eine Morphin-Narkose vollständig vorüber ist, abgesehen davon, dass wir nicht wissen, ob sich die Nierensecretion von einer etwaigen Beeinflussung durch Morphin in der gleichen Zeit erholt wie das Grosshirn und die Medulla oblongata (man denke an die lange Nachwirkung des Morphins in Bezug auf den Darm). Es war also möglich, dass die bei meinen Thieren, die überhaupt nicht morphinisiert wurden, beobachtete Umkehr in dem Gange der Secretion in dem Ruschhaupt'schen Versuche in Folge einer Morphinwirkung ausgeblieben war. Hierauf abzielende Versuche, die noch nicht abgeschlossen sind, deuten in Wirklichkeit darauf hin, dass auch hier, ähnlich wie Ruschhaupt es für die „nervenlose“ Niere gezeigt hat, unter Morphinwirkung die Secretion anders verläuft als ohne dieses. — In einem Theil der Versuche habe ich den



Kochsalzgehalt auf beiden Seiten bestimmt, um eine Vorstellung von der Leistungsfähigkeit der operirten Niere auch in Bezug auf das zu entfernende Salz zu gewinnen. Es ergab sich, dass entsprechend unseren früheren Erfahrungen fast ausnahmslos die Seite, die weniger Harn lieferte, diesen mit einer höheren Concentration entliess. Was die absolute Menge des in dem gleichen Zeitraum beiderseits ausgeschiedenen NaCl betrifft, so wurde ebenfalls analog unseren früheren Befunden mit der grösseren Harnmenge auch jeweils mehr Kochsalz ausgeschieden.

Wenn wir nach den mitgetheilten und ähnlichen Versuchen wohl berechtigt sind, als Secretionstypus der entkapselten Niere eine, wenn erforderlich, sich wiederholende Mehrleistung zur Zeit höherer Inanspruchnahme durch harnfähige Substanzen anzusehen, so lehrten uns doch einige Erfahrungen, dass diese grössere Leistungsfähigkeit manchmal einen sehr labilen Zustand darstellt. So sehen wir in dem oben angeführten Versuch IV, dass bei der ersten Wiederholung des Einlaufes die linke Niere nur während der Dauer des Einlaufes etwas mehr Urin lieferte als die normale rechte; gleich nach Beendigung der Infusion überwog aber die Production der letzteren. Und als nun nochmals Kochsalzlösung infundirt wurde, blieb dieses Verhältniss trotz jetzt eintretender starker Diurese bestehen: rechts mehr als links auf der operirten Seite. Ein ähnliches Verhalten zeigt

#### Versuch II.

Kaninchen, 2200 g. 26. November. Entkapselung der rechten Niere (vom Rücken her). 30. November. 10<sup>h</sup> 00—30' Einführung der Ureterencanülen; Einlauf ca. 60 ccm 5 % iger NaCl-Lösung.

Zeit	Links		Rechts		
	Menge	Concentration an NaCl	Menge	Concentration an NaCl	
10 <sup>h</sup> 30—35'	8,2	—	8,5	—	Einlauf 15 ccm 5 % iger NaCl-Lösung 8 ccm Einlauf 24 ccm Einlauf
35—40'	9,8	0,95 %	12,0	0,95 %	
40—50'	8,7	1,1 %	6,9	1,05 %	
50—60'	7,8	—	7,0	—	
11 <sup>h</sup> 0—8'	2,5	1,28 %	1,5	1,28 %	
8—15'	5,1	—	4,3	—	
15—21'	8,0	1,1 %	6,0	1,16 %	
21—30'	2,2	—	1,0	—	
30—40'	9,3	1,16 %	7,0	1,28 %	
40—50'	1,8	—	0,1—0,2	—	
50—60'	0,9	—	0,1	—	

Hier war also, nachdem die durch einen etwas reichlichen Einlauf erzielte Diurese vorüber war und dann, wie immer in dieser

Periode, auf der operirten Seite weniger Harn kam, durch erneute Infusionen keine Umkehr mehr zu erzielen. Worauf die Verschiedenheit zwischen diesem und anderen Versuchen, z. B. III beruht, in dem sich bei dem jedesmaligen Einsetzen der Diurese und bei deren Verklingen das Secretionsverhältniss zwischen rechts und links drei Mal umkehrte, ist schwer anzugeben. Für uns liegt die Vermuthung nahe, dass die Niere, vielleicht in Folge einer Unruhe, wie sie bei reichlicher Salzinfusion ja häufig vorkommt, eine Verlagerung erfahren hat. Wie sehr aber eine abnorme Lage der Niere die Secretion vermindert, erfuhren wir in einem erheblichen Bruchtheil der Versuche. Bei diesen hatte die operirte Niere in keinem Stadium, selbst nicht bei sehr starker Diurese, eine Mehrleistung aufzuweisen; bei der Section zeigte sich dann stets ein Situs, der dies erklärlich erscheinen liess. Einige Mal hatten sich keine Verwachsungen zwischen der kapsellosen Niere und ihrer Umgebung gebildet, sondern das Organ hing pendelnd frei an den Gefässen des Hilus. Hier war es ohne Weiteres einleuchtend, dass je nach der Lage, die der Niere durch die Stellung des Thieres oder durch den Druck der Därme gegeben wurde, die Circulation in ihr alle Stadien der Behinderung bis zu fast völliger Abknickung der Blutgefässe durchlaufen konnte. Ein anderes Mal war der untere Theil der Convexität der Niere mit der Spitze des Process. vermiform. fest verwachsen, und die Niere war in Folge dessen um ihre Längsachse gedreht. Dass bei solchen und ähnlichen Befunden die Niere weniger lieferte als die normale, ist leicht verständlich.

Eine Ursache, warum ein Mal, wie in Versuch III, so feste Verwachsungen sich gebildet hatten, dass die Niere nicht ohne Verletzung aus ihnen gelöst werden konnte, während sie ein anderes Mal (Versuch IX) nach derselben Zeit noch ganz frei an den Gefässen hing, war nicht aufzufinden. Vielleicht kommt hierfür die verschieden straffe Beschaffenheit des Gewebes in der Umgebung des Hilus in Betracht. Jedenfalls müssen wir betonen, dass wir bislang bei der Ausführung der Entkapselung, wenigstens beim Kaninchen, nicht vorher-sagen können, welcher anatomische Zustand sich zunächst und dann auch definitiv hieraus entwickeln werde.

Im Anschluss an die bisher besprochenen Versuche habe ich einige Mal an der linken Niere einen Schnitt durch die Kapsel von Pol zu Pol längs der Convexität geführt. Bei dieser Operation ist eine ziemlich reichliche Blutung (am Kaninchen) im Gegensatz zur Entkapselung unvermeidlich. Das Resultat der theils bald nach der Operation,

theils am nächsten Tage vorgenommenen Diureseversuche war, dass in fast allen Fällen die linke, operirte Niere weniger lieferte als die rechte. Nur ein Mal war es umgekehrt, wie folgendes Protokoll zeigt:

### Versuch XI.

Kaninchen, 2100 g. Linke Niere von hinten her aufgesucht; die stark entwickelte Fettkapsel wird abpräparirt und 9<sup>h</sup> 30' die eigentliche Nierenkapsel von einem Pol zum anderen eingeschnitten; geringe, bald stehende Blutung. 10<sup>h</sup> 00—30' Freilegung der Ureteren dicht an der Blase; Einlauf von 45 ccm 5 % iger NaCl-Lösung.

Zeit	Links	Rechts	
	Menge in ccm	Menge in ccm	
10 <sup>h</sup> 36—11 <sup>h</sup> 5'	10,8	17,9	15—22' Einlauf von 20 ccm 5 % iger NaCl-Lösung
11 <sup>h</sup> 5—15'	2,8	2,0	
15—20'	11,0	4,5	
20—23'	11,5	5,0	
23—30'	10,1	8,2	
30—42'	2,7	1,7	
42—50'	0,7	0,1	
	Zuckungen		

Es hat also auch hier die operirte Niere während der Zeit einer starken Diurese mehr Urin als die normale geliefert. Trotzdem ich dieses Resultat, wie gesagt, nur ein einziges Mal erhielt, ist es vielleicht doch gestattet, die Annahme für berechtigt zu halten, dass der Polarschnitt die Leistung der Niere in demselben Sinne wie die Entkapselung beeinflusse. Denn es lässt sich schlechterdings kein anderer Grund für die Mehrleistung von Urin auf der operirten Seite absehen als die theilweise Ablösung der Kapsel von der Niere, während es andererseits nicht auffallen kann, dass in den übrigen Versuchen diese die Niere verletzende und mit starker Blutung verbundene Operation Anlass zur Mindersecretion gab<sup>1)</sup>.

1) Anmerkung bei der Correctur. Wie ich aus einem Referat in den Maly'schen Jahresberichten Bd. 32, 1903 ersehe, haben Claude und Balthazard ebenfalls die Wirkung der Nierenentkapselung untersucht; nach dem Referate (das Original C. r. de la société biologique Paris Bd. 54 konnte ich mir nicht verschaffen) haben die Verfasser bei Hunden eine Verminderung der Secretion durch die Entkapselung festgestellt. Es würde dies mit unseren Ergebnissen übereinstimmen, wenn die Verfasser (wie man aus dem Referate entnehmen muss) eine normale, nicht diuretische Secretion untersucht haben; für die Verfasser, die an Hunden arbeiteten, lag ja auch technisch keine Veranlassung vor, eine Diurese zu erzeugen.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

## Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren.

### I. Mittheilung.

Von

**R. Magnus.**

(Mit 20 Textfiguren.)

Bei der Erforschung der Bewegungserscheinungen einzelner Organe hat es sich bisher immer als vortheilhaft erwiesen, neben den Experimenten am ganzen Thier mit seinen complicirten Innervationsverhältnissen und wechselnden Einflüssen des Kreislaufes die Untersuchung am überlebenden Organ durchzuführen, um festzustellen, zu welchen Leistungen dieses Organ von sich aus, unbeeinflusst von jenen äusseren Factoren, befähigt sei. — Desshalb haben für den Darm auch schon Ludwig und Salvioli<sup>1)</sup> Versuche mit isolirten, künstlich durchbluteten Schlingen angestellt. Doch hat dieses Vorgehen wegen seiner Complicirtheit wenig Nachfolger gefunden.

Im Folgenden soll eine einfache Methode beschrieben werden, nach der man die Bewegungserscheinungen des überlebenden Dünndarms von Säugethieren leicht studiren kann, und welche meines Erachtens geeignet ist, für den Darm dasselbe zu leisten wie die bekannte Langendorff'sche Methode für das Herz.

Die Forderungen, die man an ein solches Verfahren zu stellen hat, sind folgende:

Erstens muss es leicht auszuführen sein;

zweitens das Studium der Bewegungserscheinungen für eine genügend lange Zeit, d. h. mehrere Stunden, gestatten;

---

1) Salvioli, Eine neue Methode für die Untersuchung der Functionen des Dünndarms. Arch. f. Physiol. 1880 Suppl. S. 95.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

drittens muss das Object dabei fortwährend mit dem Auge beobachtet werden können, was gerade bei den complicirten Bewegungsverhältnissen des Darmes besonders nöthig ist, und

viertens müssen sich diese Bewegungen leicht graphisch registriren lassen.

Diesen Forderungen genügt das gleich zu beschreibende Verfahren.

Es ist schon seit Haffter<sup>1)</sup> bekannt, dass Darmschlingen, welche dem Körper entnommen sind, noch fortfahren können, sich einige Zeit zu bewegen. Ich bin ausgegangen von dem Befunde Otto Cohnheim's<sup>2)</sup>, welcher bei seinen Resorptionsversuchen fand, dass der Katzendarm in Blut, durch welches Sauerstoff hindurch perlt, sich Stunden lang lebhaft bewegt. Es hat sich nun herausgestellt, dass sich diese Bewegungen sehr gut graphisch registriren lassen, ohne dass man dabei, bei geeignetem Verfahren, durch Hemmungsvorgänge gestört wird, welche in neuerer Zeit als die Ursache vielfältiger Fehlversuche am Darm durch Bayliss und Starling<sup>3)</sup> entlarvt worden sind. Weiter liess sich feststellen, dass das undurchsichtige Blut, in welchem die Bewegungen des Darmes sich der Beobachtung entziehen, so dass man nur hie und da eine Schlinge aus der Versuchsflüssigkeit auftauchen und wieder verschwinden sieht, sich ersetzen lässt durch eine klare und durchsichtige Salzlösung, wie auch schon Cohnheim beobachtete, und dass es für das Studium wenigstens der Bewegungserscheinungen genügt, wenn der Sauerstoff durch diese Lösung einfach dauernd hindurchperlt. In der That führt der Darm unter diesen Umständen Stunden lang seine mehr oder weniger lebhaften Bewegungen unverändert fort, und man kann sowohl den gesammten Darm als auch einzelne kleinere Stücke desselben unter diesen Bedingungen dem Versuche zugänglich machen.

Das Versuchsverfahren gestaltet sich demnach folgendermaassen:

Unter einem flachen Wasserbade (einer einfachen Zinkwanne) befindet sich ein kleiner Brenner, der zur Aufrechterhaltung der

1) Haffter, Neue Versuche über den Nervus splanchnicus. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 4 S. 322. 1854.

2) O. Cohnheim, Versuche am isolirten überlebenden Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. Bd. 38 S. 432. 1899.

3) Bayliss and Starling, Movements and innervation of the small intestine. Journal of physiol. vol. 24 p. 99. 1899 und vol. 26 p. 125. 1902.

Körpertemperatur dient. Er kann unter Controle des Thermometers mit der Hand eingestellt oder auch zweckmässiger mit einem Thermoregulator verbunden sein. In dem Wasserbade stehen auf je drei Klötzchen, so dass das Wasser sie auch von unten bespülen kann, zwei Glasschalen (Krystallisationsschalen), welche mit Ringer'scher Flüssigkeit gefüllt sind. Diese hat die von Locke<sup>1)</sup> empfohlene Zusammensetzung (Kochsalz 0,9 %, Natriumbicarbonat 0,03 %, Chlorcalcium 0,024 %, Chlorkalium 0,042 %). Als Sauerstoffquelle dient eine Bombe mit Reductionsventil. Von hier aus wird der Sauerstoff durch eine gegabelte Leitung in beide Schalen geführt, und der Strom mit Hülfe von Schraubklemmen so regulirt, dass das Gas in langsamem, stetigem Strom durch die Flüssigkeit hindurchperlt.

Die eine der beiden Schalen dient zur Aufnahme des gesammten Dünndarms des Thieres. Von hier aus werden nach Bedarf einzelne Darmstücke entnommen, welche in der zweiten Schale dem Versuch unterworfen werden und von hier aus die Bewegungen graphisch aufzeichnen. Ein Thermometer taucht zur Controle der Temperatur in die Ringer'sche Lösung.

Zur graphischen Registrirung dient ein leichter Schreibhebel (Runne'scher Universalhebel), der die Bewegung mit drei- bis sechsfacher Vergrösserung auf dem Kymographion<sup>2)</sup> verzeichnet und an der Achse mit einem Gramm beschwert ist, so dass die wirkliche Belastung des Darmes etwa  $\frac{1}{3}$  g beträgt. Die Verbindung des Darms mit dem Hebel geschieht durch einen Faden und Engelmänn'sche serres-fines, wie sie zu Herzversuchen üblich sind.

Die Fixirung des Darmstückes zu dieser graphischen Registrirung geschieht so, dass mit einer feinen, gekrümmten Nadel ein dünner Faden durch die Serosa und die angrenzende Muscularis gezogen wird, so dass das Gewebe in einer Ausdehnung von 1—2 mm gefasst wird. Hierdurch werden im Allgemeinen keine oder nur schnell vorübergehende Aenderungen der Darmbewegungen bewirkt. Mit Hülfe des durchgezogenen Fadens wird dann der Darm an einem geeigneten Punctum fixum befestigt. Als solches dienen Glasstäbe passender Form, welche über der Flamme eine oder mehrere Verjüngungen erhalten, über welche der Faden geknotet wird.

---

1) Locke, Verhandl. des V. intern. Physiologen-Congresses. Turin 1901.

2) Das Kymographion bewegt sich mit langsamsten Gang: 1 cm = 40 Secunden.

Zu den Versuchen wurden hauptsächlich Katzen verwendet, doch in einzelnen Fällen auch Kaninchen und Hunde. Die Katzen werden tief ätherisirt und dann durch Nackenschlag getödtet. Darauf wird ihnen die Bauchhöhle eröffnet und eine Darmschlinge hervorgezogen. Indem man nun mit dem Finger eine kurze Strecke des Darms vom Mesenterium loslöst, gewinnt man eine Handhabe, an der man den ganzen Dünndarm aus der Bauchhöhle herausziehen und dabei durch einfachen Zug vom Mesenterium ablösen kann; ein Schnitt mit der Scheere trennt ihn dann an seinen Einmündungsstellen in's Duodenum und Coecum ab. Diese ganze Procedur geht ausserordentlich schnell vor sich und man überträgt den Darm sofort in die eine der beiden Schalen mit Ringer'scher Lösung, wo er nach kurzer Zeit beginnt, deutliche bis lebhafteste Bewegungen auszuführen.

Sollte die Ringer'sche Lösung durch Blut oder Darminhalt zu stark verunreinigt werden, so thut man gut, sie nach einiger Zeit zu wechseln.

In entsprechender Weise wie bei der Katze wird auch bei Hund und Kaninchen der Darm gewonnen.

Wir wollen nun gleich dazu übergehen, die Bewegungserscheinungen, die sich an derartigen Präparaten beobachten lassen, kurz zu schildern.

### I. Die normalen Darmbewegungen.

Wenn der Darm dem Thiere entnommen und in Ringer'sche Flüssigkeit gebracht ist, so beginnt nach einiger Zeit eine mehr oder weniger lebhafte Bewegung. Die Darmschlingen kriechen — man könnte sagen — wie ein Haufen Würmer durcheinander. Die Schlingen verkürzen und verlängern sich, stellen sich auf, krümmen sich in den verschiedensten Richtungen, verengern und erweitern ihr Lumen, und man sieht auch vielfach Contractionswellen dem Darm entlang laufen. Die Bewegungen des Darmes sind von Ludwig und seiner Schule und noch zuletzt durch Bayliss und Starling eingehend analysirt worden. Der Darm hat darnach zwei Bewegungsformen: erstens die „Pendelbewegungen“ und zweitens die Peristaltik, welche letztere durch ein Zusammenwirken von motorischen und Hemmungsphänomenen auf bestimmte Reize hin entsteht.

## a) Die Pendelbewegungen.

Die Pendelbewegungen des Katzendarms geben bei graphischer Registrirung und guter Darmthätigkeit ein ganz charakteristisches Bild. Um die Bewegung der Längsmuskulatur verzeichnen zu lassen, kann man entweder den Darm als Ganzes in die Schale bringen, einen beliebigen Punkt fixiren und wenige Centimeter davon die *serres-fines* einsetzen; bequemer ist es aber, ein kleines Stück des Darmrohres von etwa 3—4 cm Länge herauszuschneiden und zu benutzen. Die Versuchsanordnung ergibt sich aus beistehender Skizze (Fig. 1); das Darmrohr ist beiderseits offen, an einer Seite durch eine Fadenschlinge fixirt; am anderen Ende greift der Faden an,

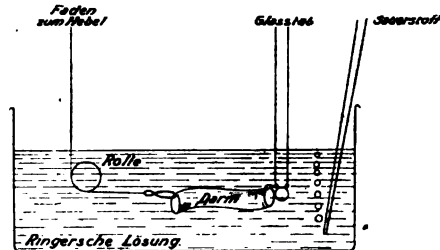


Fig. 1. Verzeichnung der Längsmuskelbewegung.

welcher, über eine Rolle geleitet, zum Hebel gelangt. Man muss bei der Befestigung der *serre-fine* darauf achten, dass sie an derselben Stelle der Circumferenz des Darmrohres angreift wie die Fadenschlinge, d. h. an demselben Längsmuskelstreifen, da sonst die Bilder durch spiralförmige Drehung des Darmes complicirt werden. Die Bewegungen eines solchen Darmstückes sind aus umstehender Figur 2 ersichtlich. Auf den ersten Blick bietet diese ein ziemlich complicirtes Bild dar. Zunächst sieht man kleinere Contraktionen, die eigentlichen Pendelbewegungen, welche ganz übereinstimmen mit den Beobachtungen der früheren Autoren am intacten Thier, eine Dauer von etwa 5—7 Secunden bei Körpertemperatur haben und sich mit grösster Regelmässigkeit während der ganzen Dauer des Versuches erhalten. Daneben sieht man aber, dass diese Pendelbewegungen aufgesetzt sind auf ein System von grösseren Contractionswellen, die wir der Kürze halber, ohne irgend etwas über ihre Natur zu präjudiciren, als „Tonusschwankungen“ bezeichnen wollen. Ihre Dauer ist viel grösseren Schwankungen unterworfen als die der Pendelbewegungen. Figur 2 gibt ein Beispiel von schnell verlaufenden Tonusschwankungen, welche 20—30 Secunden umfassen,



doch lassen sich auch solche von 100 und mehr Secunden Dauer beobachten, je nach der Beschaffenheit des verwendeten Darmes und den Experimentalbedingungen, worauf im Folgenden noch ausführlich zurückgekommen werden wird. Wie die Beobachtung mit blossem Auge ergibt, contrahiren sich die Längsmuskeln des zum Versuch dienenden Darmstückes nun durchaus nicht gleichmässig. Am Beginn einer Tonusschwankung sieht man, wie zunächst sich nur an dem einen Ende z. B. die Längsmuskeln contrahiren, und

wie nun in pendelndem Rhythmus die anderen Längsmuskelstücke nachfolgen, bis das Maximum der Tonuscontraction erreicht ist. Ebenso erfolgt auch die Erschlaffung. Man kann ferner feststellen, dass sich die verschiedenen Längsmuskelstreifen an der Circumferenz des Darmrohres durchaus nicht immer synchron contrahiren. So kann der Längsmuskelstreifen, dessen Bewegungen graphisch aufgezeichnet werden, schon erschlaffen, während der ihm auf der anderen Seite

Fig. 2. Katzendünndarm. Bewegungen der Längsmuskulatur. Temp. 37,5°.

des Darmes gegenüberliegende noch contrahirt ist. Auf diese Weise kommt es zu Krümmungen des Darmrohres. Diese erklären sich also durch ungleichmässige bzw. ungleichzeitige Contraktionen der Längsmuskulatur an verschiedenen Seiten des Darmrohres.

Die Ringmuskulatur führt nun bei der Katze ganz entsprechende Bewegungen aus. Ihre Registrirung wurde meist in der Weise vorgenommen, dass von zwei etwa 4 cm von einander entfernten Muskelringen gleichzeitig geschrieben wurde. Die Versuchsanordnung veranschaulicht beifolgende Skizze (Fig. 3), die keiner weiteren Erläuterung bedarf; die Fäden werden direct, ohne über Rollen gespannt zu sein, zum Schreibhebel geleitet. Man erhält dann Curven-

bilder, wie sie nachfolgende Figur 4 veranschaulicht. Auch hier Pendelbewegungen gleicher Dauer, welche sich auf ein System grösserer Tonusschwankungen aufsetzen. Ein Vergleich der beiden Curvenreihen ergibt, dass die Bewegungen nahe liegender Darmringe sich allerdings in vielen Punkten gleichen (die beiden ersten Tonuschwankungen sind auf beiden Curven gleichmässig zu sehen), dass

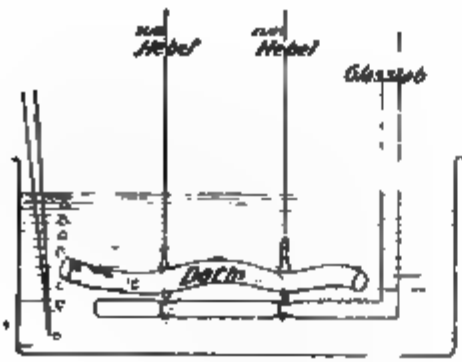


Fig. 3. Doppelte Ringmuskelschreibung.

sie aber keineswegs identisch sind (der dritten Tonuschwankung der unteren Reihe entspricht nur eine kleinere in der oberen).

Es mag an dieser Stelle gleich vorausgenommen werden, dass sowohl für die Längs- wie die Ringmuskulatur sich durch die verschiedenartigsten Eingriffe die Tonuschwankungen verändern, abschwächen und ganz zum Verschwinden bringen lassen; dann treten die Pendelbewegungen mehr in den Vordergrund, wie das Figur 5 nach starker mechanischer Misshandlung des Darmes veranschaulicht, oder die Pendelbewegungen bleiben allein übrig, wie Figur 6 nach Einwirkung von Atropin zeigt. Wir werden beiden Veränderungen in der Folge noch mehrfach begegnen.

Solche Bewegungen führt nun der Darm in der That Stunden lang aus. Ich habe bis jetzt bis zu  $7\frac{1}{2}$  Stunden die Versuche ungehindert ausdehnen können, doch ist gewiss auch eine längere

Fig. 4. Katzendarm. Doppelte Ringmuskelschreibung. Temp.  $37,5^{\circ}$ .

Dauer möglich. Man sieht also, dass die eingangs aufgestellte Forderung genügend langen Anhaltens der Bewegungen auf's Beste erfüllt wird.

Nach den Angaben Jacobj's<sup>1)</sup> befindet sich der Darm nur bei gefütterten Thieren in Bewegung, dagegen bei hungernden

Fig. 5. Katze. Dasselbe Präparat wie Fig. 2. Vorherrschen der Pendelbewegungen nach mechanischer Misshandlung des Präparates. Längmuskelschreibung. Temp. 37,5°.

in Ruhe. Dieses Letztere wird auch nach Ausschaltung von centralen hemmenden Innervationen beobachtet. Im Gegensatz hierzu liess

sich feststellen, dass der Darm drei Tage hungernder Katzen, welcher leer ist, alsbald anfängt, wenn er dem Thiere entnommen und in die Ringer'sche Flüssigkeit gebracht ist, die lebhaftesten Bewegungen auszuführen. Immerhin ist es aber rathsam, für gewöhnliche Versuche den Darm normal gefütterten und nicht hungernden Thieren zu entnehmen, da ich in einem Falle beobachten konnte, dass bei einem Thier, welches

Fig. 6. Katze. Längmuskelschreibung. Pendelbewegung in Ringer's Lösung mit 0,05% Atropin. Temp. 36,5°.

durch den Hunger bereits hochgradig geschwächt war, sich nachher nur schlechte Darmbewegungen im Versuch einstellten.

Bekanntlich hat Locke die Ringer'sche Lösung dadurch zu länger dauernder Speisung des überlebenden Säugethierherzens ge-

1) Jacobj, Schmiedeberg's Arch. Bd. 29 S. 171. 1892.

eignet gemacht, dass er ihr Traubenzucker in einer Concentration von 0,1% zufügte. Ich habe zahlreiche Versuche mit Traubenzucker und Rohrzucker in verschiedenen Concentrationen ausgeführt, und es hat sich ergeben, dass der Zuckerzusatz dem Darm in keinem Falle nützt, in den meisten Fällen dagegen schadet. Schon in den Versuchen Cohnheim's hat es sich herausgestellt, dass ein Zusatz von weit unter 1% Rohrzucker zur Blutflüssigkeit genügt, um die lebhaften Darmbewegungen in Kürze zu sistiren. In meinen Versuchen mit Ringer'scher Lösung ist es allerdings durch Zuckerzusatz nie zu einem dauernden Stillstand gekommen; vielmehr können noch bei 1% Rohrzucker die Bewegungen unverändert fortdauern. In den meisten Fällen aber findet eine deutliche Aenderung und Verschlechterung der Darmbewegungen statt. Die Bewegungen werden schwächer und unregelmässig; sie können von Pausen unterbrochen sein. Meist beobachtet man ein Verschwinden der Tonusschwankungen, so dass nur Pendelbewegungen übrig bleiben. Dieser Effect tritt schon bei Concentrationen von 0,02 und mehr Procent beider Zucker ein; 0,01% Traubenzucker ist noch ohne Wirkung.

Fig. 7. Kaninchen. a Längsmuskelschreibung. Temp. 37°. b Ringmuskelschreibung. Temp. 37,5°.

Im Anschluss an diese Schilderung der Bewegungen des Katzendarmes sollen jetzt kurz die Darmbewegungen bei anderen Thieren

beschrieben werden. Umstehende Figur 7 zeigt die Bewegungen des Kaninchendarmes und zwar sowohl seiner Längs- wie Ringmuskulatur. Man sieht auf den ersten Blick einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem Katzendarm. Es handelt sich hier nur um reine Pendelbewegungen, während die Tonusschwankungen völlig vermisst werden, wenn man von den geringen Aenderungen in der Höhe der Pendelbewegungen absieht. Auch hier ist die Dauer einer Contraction bei 37° C. etwa 5 Sekunden.

Die Bewegungen des Hundedarms veranschaulicht die weiter unten folgende Figur 12, aus der man sieht, dass hier die Pendelbewegungen sehr viel schwächer entwickelt sind als bei Katze und Kaninchen, während sich auch Tonusschwankungen beobachten lassen.

## II. Locale Reflexe.

Der grösste Fortschritt, den die Physiologie der Dünndarmbewegung in den letzten Jahren gemacht hat, ist der im Anschluss an die bekannte Beobachtung Nothnagel's über die Wirkung des Kochsalzreizes geführte Nachweis Bayliss' und Starling's<sup>1)</sup>, dass überhaupt jeder locale Reiz eine bestimmte und zweckmässige Wirkung hervorruft, nämlich Contraction oberhalb und Hemmung unterhalb, und dass dieser durch das Nervensystem der Darmwand vermittelte doppelte Reflex die Grundlage abgibt für die normale Darmperistaltik, durch welche der Darminhalt vom Magen zum Coecum hinabbefördert wird.

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, dass diese „localen Reflexe“ sich auch am isolirten überlebenden Dünndarm nachweisen lassen. Zunächst kann durch Beobachtung mit blossen Auge festgestellt werden, dass manchmal auf Kneifen mit der Pincette am

Katzendarm auf der einen Seite eine kräftige ringförmige Contraction, auf der anderen Erschlaffung eintritt. Ebenso kann man gelegentlich sehen, dass, wenn man einen mit Vaseline bestrichenen Watten-

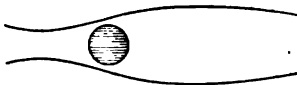


Fig. 8.

pfropf ins Lumen eines Katzendarmes einführt, derselbe die auf beifolgender Skizze gezeichnete charakteristische Form annimmt. Bayliss und Starling haben bekanntlich angegeben, dass der locale Reflex am besten beim Hund entwickelt ist, sich aber auch beim Kaninchen

1) A. a. O.

nachweisen lässt, während er bei der Katze nur sehr schwer und in besonders günstigen Fällen (z. B. unter der Wirkung von Castoröl) beobachtet werden kann. Ich habe am isolirten Katzendarm den Reflex in zahlreichen Fällen mit voller Sicherheit beobachten und auch graphisch registriren können. Er lässt sich gelegentlich beobachten nach mechanischer Reizung mit der Pincette, nach Aufblasen eines in's Lumen eingeführten kleinen Kautschukballons, nach Einführung eines runden Wattepfropfens; am besten jedoch und mit grösserer Regelmässigkeit tritt er auf den alten Nothnagel'schen Kochsalzreiz ein. Dieser wird am besten in der Weise applicirt, dass man mit der Pincette einen kleinen Krystall gewöhnlichen groben Küchensalzes nimmt und ihn vorsichtig etwa 1 cm entfernt vom Ansatz der *serre-fine* auflegt (bei diesem Versuche wurde stets die in Fig. 3 skizzierte doppelte Ringmuskelschreibung verwendet). In der Ringer'schen Lösung wird nun der Krystall durch die Darmbewegung schnell abgeworfen, so dass nur eine flüchtige Reizung entsteht, welche für den Effect genügt. Den Erfolg zeigt beifolgende Fig. 9 vom Katzendarm. Bei *a* ist der Kochsalzreiz magenwärts von

Fig. 9. Katze. Ringmuskelschreibung. *Kochsalzreiz magenwärts.* *Kochsalzreiz afterwärts.* *Locale Reflexe auf Kochsalzreiz. a hemmender, b motorischer Effect. Temp. 36°.*

dem fixirten schreibenden Darmring angebracht und bewirkt demnach deutliche Hemmung. Bei *b* ist er afterwärts applicirt und führt zu deutlicher Contraction.

Der gleiche Effect liess sich in zahlreichen anderen Fällen beobachten. Jedoch tritt er, wie auch schon aus der Angabe von Bayliss und Starling hervorgeht, nicht mit mathematischer Regelmässigkeit ein. Zunächst kann man den Kochsalzreiz aus leicht verständlichem Grunde nicht gar zu oft wiederholen. Weiter kann es vorkommen, dass an einzelnen Därmen statt des beschriebenen Reflexes auch Hemmung nach beiden Seiten hin auftritt. Auch dieses ist schon von Bayliss und Starling an ihren Versuchs-

*a**b*

Fig. 10. Katze. Mechanischer Reiz magenwärts und afterwärts vom schreibenden Muskelring bewirkt Hemmung. Temp. 37,5°.

thieren beobachtet und von ihnen auf Hemmungswirkung dünner splanchnischer Fasern, welche der vorherigen Durchschneidung entgangen waren, bezogen worden. Da sich aber das Gleiche am isolirten Darm beobachten lässt, so kann es sich dabei nicht um spinale Einwirkung, sondern muss sich um nervöse Einrichtungen in der Darmwand selbst handeln. Die Bedingungen, unter denen solche doppelseitige Hemmung auftritt, vermag ich nicht anzugeben. Nachstehende Figur 10 veranschaulicht den Vorgang. Auf Reizung sowohl magen- wie afterwärts tritt Hemmung ein.

Am isolirten Kaninchendarm lassen sich die entsprechenden Erscheinungen beobachten, wie nachfolgende Figur 11 veranschaulicht. Bei *a* ruft Kochsalzreiz magenwärts vom schreibenden Muskelring Hemmung, bei *b* derselbe afterwärts lebhafteste Verstärkung der Bewegung und Zunahme des Gesamttonus hervor.

Die nachfolgende Figur 12 zeigt den Reflex am isolirten Hundedarm. Der Kochsalzreiz *a* ist hier in der Mitte zwischen beiden

Fig. 11. Kaninchen. *a* Kochsalzreiz magenwärts vom schreibenden Muskelring bewirkt Hemmung, *b* dasselbe afterwärts Zunahme der Bewegung. Temp. 38,5°.

*a*

Fig. 12. Hund. Doppelte Ringschreibung. Bei *a* Kochsalzreiz in der Mitte. Oben motorischer, unten anfangs hemmender Effect. Temp. 37°.



schreibenden Muskelringen applicirt. Die untere Curve zeigt sofortige Hemmung, auf welche nach einiger Zeit eine kräftige Contraction folgt, welche letztere aber nicht constant auftritt. Die obere Curve zeigt eine allmählich einsetzende, dann immer stärker werdende Contraction.

Man sieht also aus dem Mitgetheilten, dass die geschilderte Methode wohl im Stande ist, nicht nur die Pendelbewegungen, sondern auch die localen Reflexe auf das Deutlichste zu zeigen, und dass dazu auch der Katzendarm geeignet ist, an welchem die Reflexe in vielen — nicht allen — Fällen nachgewiesen werden können.

Nachdem auf diese Weise das physiologische Verhalten der Bewegung des isolirten Darmes geschildert worden ist, muss untersucht werden, wie sich die Bewegungen unseres Präparates ändern unter den wechselnden Bedingungen des Experimentes; es müssen einige Grundeigenschaften des Darmes festgestellt werden, ehe man dazu übergehen kann, die Veränderungen der normalen Bewegungserscheinungen beurtheilen zu wollen, wie sie durch Gifte oder andere Reize hervorgerufen werden.

Die nachfolgenden Abschnitte befassen sich demnach mit dem Einfluss der Erstickung, des wechselnden Innendruckes und der wechselnden Temperatur.

### III. Einfluss der Erstickung.

Die Erstickung des Darmpräparates wird erreicht durch Abstellen des zuströmenden Sauerstoffes. Wir haben es also hier im Wesentlichen mit der Wirkung des Sauerstoffmangels zu thun. Kohlensäureüberladung wird sich gegenüber der Norm nicht sehr stark geltend machen können, da die bei der normalen Versuchsanordnung langsam an einer Seite der Glasschale durchperlegenden Gasblasen keine sehr erheblichen Mengen Kohlensäure mit fortführen können. Diese wird vielmehr durch das Alkali der Ringer'schen Lösung gebunden. Die Erstickung tritt sehr allmählich ein; bis der Darm zu völligem Stillstand kommt, dauert es zwei und mehr Stunden. In einem Falle waren noch nach über vier Stunden letzte Reste der Bewegung vorhanden. Bekanntlich existirt über die Wirkung der Erstickung auf die Darmbewegung eine ausgebreitete Literatur mit widersprechenden Angaben. Es spielen am intacten Thier eben viel-

fache centrale, theils hemmende, theils motorische Einflüsse mit. Wir haben es hier am isolirten Präparat nur mit der Thätigkeit der peripher gelegenen Bewegungsapparate zu thun.

Bei der Schilderung der Erstickungsvorgänge beginnen wir mit dem Verhalten der Ringmuskulatur. Diese geht nach Abstellen der Sauerstoffzufuhr allmählich in eine tonische Contraction über, in welcher auch schliesslich der Stillstand erfolgt. Während dieser allmählichen Tonuszunahme bleiben die Darmbewegungen zunächst unverändert. Nach ungefähr einer halben Stunde kann es aber zu einer deutlichen Verstärkung der Bewegungen kommen, einer dyspnoischen Erregung. Danach werden die Excursionen dann immer

a unmittelbar vor

b 30 Minuten nach  
Abstellung der Sauerstoffzufuhr.

c 105 Minuten nach

Fig. 13. Katze. Erstickung der Ringmuskulatur. Temp. 38°. a Normalbewegung. b Tonuszunahme. Vergrösserung der Bewegung. c Weitere Tonuszunahme. Bewegung wird immer schwächer.

kleiner, und schliesslich tritt der Stillstand im Zustand höchster Verkürzung ein. Vorstehende Fig. 13 veranschaulicht die verschiedenen Stadien der Erstickung bei Registrirung der Ringmuskulaturbewegung.

Das Interessante der Erstickungserscheinungen am Dünndarm ist nun dies, dass sich die Längsmuskulatur gerade umgekehrt verhält wie die Ringmuskulatur. Sie geht nicht in Contraction über, sondern erschlafft allmählich immer stärker. Die Längsmuskulatur kommt schliesslich im Zustande des geringsten Tonus zum Stillstand. Das kann man schon mit blosssem Auge an dem erstickenden Dünndarm feststellen. Dieser wird durch Contraction seiner Ringmuskeln fast zu einem compacten Strang, der aber lang bleibt und in diesem Zustand der Verlängerung zunächst noch lebhaft Bewegungen ausführt. Bei der graphischen Aufzeichnung der Längs-

muskelbewegung sieht man dies Verhalten auf's Deutlichste. Nachstehende Fig. 14 veranschaulicht den Vorgang; zugleich sieht man noch einige weitere Details. Es verschwinden nämlich in einer Reihe von Fällen die grossen Tonusschwankungen der Längsmuskulatur zunächst und machen einfachen Pendelbewegungen (*b*) Platz; in anderen Fällen treten wenigstens die den Tonusschwankungen aufgesetzten Pendelbewegungen deutlicher hervor (ähnlich wie in Fig. 5). Auf dieses Stadium der Pendelbewegungen folgt dann etwa nach einer

*a* unmittelbar vor *b* 60 Min. nach *c* 200 Min. nach *d* 250 Min. nach  
Abstellung der Sauerstoffzufuhr.

Fig. 14. Katze. Erstickung der Längsmuskulatur. Temp. 37°. (Auf  $\frac{1}{2}$  verkleinert.) *a* Normalbewegung. *b* Pendelbewegung bei niederem Tonus. *c* Weitere Erschlaffung, wieder vergrösserte Contractionen. *d* Stillstand in Erschlaffung.

halben Stunde ein Stadium stark vergrösserter und verlangsamter Contractionen (*c*), welche allmählich von grösseren Pausen unterbrochen werden, bis schliesslich der Stillstand (*d*) eintritt.

Man könnte auf die Vermuthung kommen, dass die Verlängerung der Längsmuskeln bei der Erstickung eine passive sei und durch die starke Ringmuskelverkürzung vorgetäuscht werde. Dass dem nicht so ist, erhellt zunächst aus dem ausserordentlich hohen Grade der Längsmuskeler Schlaffung und zweitens daraus, dass selbst bei der hochgradigsten Ringmuskelcontractur die Längsmuskeln noch sehr gut im Stande sind, sich zu verkürzen, denn im letzten Stadium der Erstickung führen die Längsmuskeln ihre noch sehr kräftigen Contractionen bei maximal verkürzten Ringmuskeln aus (Fig. 14*c*).

Das hier geschilderte gegensätzliche Verhalten der beiden Muskelschichten des Darmes scheint nicht ohne allgemeinere Bedeutung zu sein. Da die Längs- und die Ringmuskelschicht aus gleichwerthigen Muskelementen aufgebaut sind, welche auf Erstickung in gleicher Weise reagieren müssen, halte ich den Schluss für erlaubt, dass die Erstickung in unserem Falle nicht an den Muskelementen, sondern an den in der Darmwand gelegenen Centren angreift.

Es muss aber noch etwas Weiteres gefolgert werden. Bayliss und Starling haben den Nachweis geliefert, dass nicht nur bei den normalen Pendelbewegungen und den localen Reflexen, sondern auch unter dem Einfluss von Vagus und Sympathicus-Reizung sich die Längs- und Ringmuskulatur immer gleichmässig und gemeinsam verkürzt oder verlängert. Aus den hier geschilderten Beobachtungen geht nun hervor, dass die functionelle Verkoppelung der beiden Muskelschichten an einer bestimmten Stelle der Darmwand keine feste und undurchbrechbare ist, dass es vielmehr Einwirkungen gibt, bei denen sich die beiden Muskellagen auch gegensätzlich verhalten können. — Weiter oben ist schon darauf hingewiesen worden, dass auch die Längsmuskeln ein und desselben Muskelringes sich nicht immer synchron contrahiren müssen, dass vielmehr auf der einen Seite des Darmrohres die Längsmuskulatur erschlaffen kann, während sie sich auf der anderen contrahirt.

Für die hier geschilderte Versuchsanordnung ergibt sich aus den Erstickungsversuchen die praktische Folgerung, dass der Darm in Ringer'scher Flüssigkeit relativ unempfindlich gegen kurzdauernden Sauerstoffmangel ist, und dass die gewählte Art der Sauerstoffzufuhr mit langsam durchperlenden Gasblasen vollauf für die Athmung des überlebenden Darmstückes genügt.

#### IV. Einfluss wechselnden Innendruckes auf die Darmbewegung.

In den bisher geschilderten Experimenten war das zum Versuch dienende Darmstück stets an beiden Seiten offen, so dass es wenigstens bei den kürzeren Präparaten zur Entwicklung eines Innendruckes nicht kommen konnte. Bei längeren Darmstücken ist es jedoch nicht ausgeschlossen, dass es einmal durch einige Ringcontractionen zur Entwicklung von Innendruck in der Mitte kommen kann. Ausserdem wissen wir, dass localisirter Innendruck ein guter Reiz

zur Erregung der peristaltischen Contractionen, d. h. der localen Reflexe ist. Es erschien desshalb nothwendig, den Einfluss des Innendruckes auf die spontanen Darmbewegungen systematisch zu untersuchen.

Zu diesem Behufe wurde ein Darmstück von 12–20 cm Länge an dem einen Ende abgebunden; an dem anderen wurde eine Glascanüle befestigt und diese durch einen Gummischlauch mit einem Druckgefäss in Verbindung gesetzt, dessen Höhe verstellbar war. Das ganze System — Darm, Schlauch und Druckgefäss — wurde darauf mit erwärmter Ringer'scher Lösung gefüllt. Zur Längsmuskelschreibung wurde das abgebundene Ende des Darmes mit dem Hebel verbunden und eine, etwa 3 cm entfernte Darmstelle als *Punctum fixum* benutzt. Für die Ringmuskelschreibung thut man in diesen Versuchen gut, nur einen Muskelring zu benutzen, denn wenn man zwei nicht weit von einander liegende Punkte der Darmwand fixirt, so kommt es bei der starken Längsstreckung des Präparates, welche mit erhöhtem Innendruck eintritt, leicht zu Knickungen und Verschiebungen, welche das Bild stören. Durch die an beiden Seiten des Darmes angebrachten Ligaturen glaubte ich anfangs nach den Angaben von Bayliss und Starling eine Hemmung der Bewegungen befürchten zu müssen, doch erwies sich diese Annahme als unbegründet; vielmehr traten nach kurzer Zeit wieder lebhaftere, kräftige und regelmässige Darmbewegungen auf. (Vielleicht hängt das damit zusammen, dass überhaupt der Hemmungsmechanismus bei der Katze schwächer entwickelt ist wie z. B. beim Hunde.)

Derartige Versuche ergeben nun, dass mit erhöhtem Innendruck eine Aenderung der Frequenz der Darmbewegungen sich nicht mit Regelmässigkeit beobachten lässt. In seltenen Fällen kommt es zu einer geringen Beschleunigung, meistens aber ändert sich der Rhythmus der Darmbewegungen nicht.

Am Darm des intacten Warmblüters kann man bekanntlich, wenn er ruhig daliegt, durch Einführung eines Ballons oder durch Einspritzen von Flüssigkeit in den Darm sehr heftige Bewegungen hervorrufen. In diesem Fall tritt auf die (locale) Steigerung des Innendruckes Zunahme der Darmbewegungen ein. In einzelnen Fällen liess sich auch in meinen Versuchen eine Zunahme der Contractionsgrösse beobachten, wenn man den allgemeinen Innendruck auf 6–10 cm Wasser steigerte. Jedoch ist das keine regelmässige Erscheinung. Wenn die Darmbewegungen, wie das meist

der Fall ist, schon von vorneherein sehr lebhaft sind, so wird eine weitere Zunahme bei Steigerung des Innendruckes vermisst.

Steigert man nun den Innendruck langsam von 0 bis auf 40 cm Wasser, so beobachtet man, dass das Darmpräparat allmählich länger wird und sich schliesslich bis auf's Doppelte dehnt. Gleichzeitig nimmt auch der Querdurchmesser zu; anfangs sieht man die Darmbewegungen auf den theilweise geblähten Schlingen mit allergrösster Deutlichkeit, bis schliesslich bei etwa 40 cm Druck der Darm völlig gebläht ist und man keine Bewegungen mit dem Auge an ihm wahrnehmen kann. Die graphische Registrirung ergibt nun, wenn man von der manchmal eintretenden und oben bereits besprochenen Bewegungssteigerung bis zu 10 cm Innendruck absieht, dass sowohl bei der Längs- als bei der Ringmuskulatur die Bewegungen allmählich an Grösse abnehmen, bis sie schliesslich bei 40 cm ganz klein werden. Dabei ist zu bemerken, dass die Bewegungen der Ringmuskulatur schon zu einer Zeit deutlich verkleinert sind, wo sie dem beobachtenden Auge auf den theilweise geblähten Darmschlingen als ganz besonders deutlich und scheinbar verstärkt erscheinen.

Steigert man den Innendruck über 40 cm Wasser, so ändert sich an der Ringmuskelbewegung nichts weiter; der Darm bleibt gedehnt. Dagegen treten bei Verzeichnung der Längsmuskelbewegung plötzlich wieder vermehrte Excursionen des Schreibhebels auf. Man sieht auch ohne Weiteres am Präparat, worauf diese Erscheinung beruht. Der Darm beginnt nämlich, wenn der Druck über 40 cm Wasser steigt, sich immer stärker zu krümmen, und legt sich schliesslich in posthornförmige Windungen. Dabei führen die Längsmuskeln in der Weise Bewegungen aus, dass sich der Krümmungsgrad des Darmes rhythmisch ändert. Da nun das abgebundene Ende des Darmes, welches mit dem Hebel verbunden ist, ebenfalls hieran Theil nimmt, so kommt es, wie beifolgende Skizze veranschaulicht, bei Bewegungen, welche das Darmende in der Richtung des Pfeiles ausführt, zu deutlichen Ausschlägen des Hebels.

Auf diese Weise wurde der Druck bis auf 60 cm Wasser gesteigert. Geht man nun mit dem Innendruck allmählich wieder

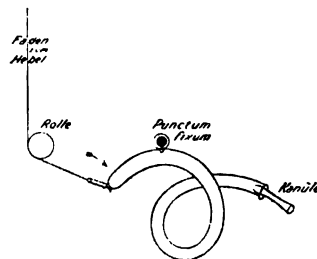


Fig. 15 (auf  $\frac{1}{2}$  verkleinert).

herunter, so werden die geschilderten Stadien in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen. Zuerst streckt sich der posthornförmig gekrümmte Darm wieder, dann treten bei Drucken unter 40 cm Wasser an dem geblähten Dünndarm wieder deutlich sichtbare Bewegungen auf, die allmählich zunehmen, während die Darmblähung zurückgeht, und schliesslich lassen sich wieder die alten, kräftigen, normalen Darmbewegungen beobachten. Eine Schädigung der Motilität des Darmes tritt im Allgemeinen nicht ein.

Es ist ohne Weiteres ersichtlich, dass man auf diese Weise zugleich die absolute Muskelkraft des Darmes misst. Der Druck, gegen den sich die Muskulatur des überlebenden Dünndarms gerade nicht mehr zu contrahiren vermag, beträgt 40 cm Wasser.

Zugleich sieht man, dass durch die niedrigen Druckwerthe, wie sie eventuell bei längeren Darmschlingen durch Muskelcontraction im Innern entstehen können, eine irgendwie erhebliche Störung der Darmbewegungen nicht zu befürchten steht.

#### V. Die Abhängigkeit der Dünndarmbewegungen von der Temperatur.

Unsere Methode erlaubt, die Darmbewegungen unter dem Einfluss von Temperaturveränderungen sehr viel eingehender und innerhalb viel weiterer Temperaturgrenzen zu untersuchen, als das bisher möglich gewesen ist. Es lässt sich die allmähliche Abkühlung der Präparate leicht dadurch erzielen, dass die Temperatur des Wasserbades, in welchem die Schalen stehen, durch Zugiessen kalten Wassers und schliesslich durch eingetragene Eisstücke successive erniedrigt wird. Für Versuche mit steigender Temperatur wird heisses Wasser dem Wasserbade zugefügt, bis der gewünschte Wärmegrad erreicht ist.

Auf diese Weise lässt sich feststellen, dass die spontanen Darmbewegungen innerhalb sehr weiter Grenzen möglich sind; bei allmählichem Sinken der Temperatur hören sie auf, wenn 14—15° C. erreicht sind, und zwar verhalten sich die verschiedenen untersuchten Exemplare (Katzendarm) durchaus gleichmässig. Ebenso ist die obere Temperaturgrenze eine äusserst constante. Die spontanen Darmbewegungen erlöschen bei 49° C. bei der Katze (in einem Versuche wurde als obere Temperaturgrenze beim Kaninchen 47° gefunden). Es finden also die spontanen Darmbewegungen innerhalb einer Temperaturbreite von etwa 35° statt.

Das, was bei derartigen Temperaturversuchen dem Beobachter am meisten in's Auge fällt und die gewonnenen Curven zu besonders schönen und regelmässigen macht, das ist die stricte Abhängigkeit, welche zwischen der Frequenz der Darmbewegung und der Temperatur herrscht. Bis herauf zu einer Temperatur von 42 und 43° zeigt sich, dass die Geschwindigkeit der Darmbewegung mit steigender Temperatur zunimmt, mit fallender abnimmt. Nachstehende Tabelle veranschaulicht die Beziehung, wie sie sich in einer Reihe von Versuchen herausgestellt hat. Auch hier zeigt sich, dass zwischen den einzelnen untersuchten Exemplaren immer nur sehr geringe Unterschiede bestehen.

#### Abhängigkeit der Contractionsdauer von der Temperatur.

Temperatur °C.	Dauer einer Contraction in Sekunden
42,0	3,3
40,0	4,5
37,0	6,0
32,0	8,0
29,0	10,0
23,0	20,0
20,0	30,0
16,0	40,0
12,5	120,0
7,5	240,0
5,5	320,0

Man sieht aus der Tabelle, dass bei einem Sinken der Temperatur von 42 bis auf 16° die Dauer einer einzelnen spontanen Darmcontraction (Pendelbewegung) von 3,3 bis auf 40 Sekunden verlängert wird, also bis auf über das Zehnfache. — Wie weiter unten noch eingehend geschildert werden wird, ist aber unterhalb 14°, wenn die spontanen Bewegungen erloschen sind, der Darm nicht todt, sondern führt auf Reiz noch je eine ganz regelmässig verlaufende Contraction aus. Wir können also die Untersuchung der Abhängigkeit der Contractionsdauer von der Temperatur noch viel niedriger treiben, und ich habe auf diese Weise die Dünndarmbewegungen herab bis zu 5,5° untersuchen können; bei diesen niedrigen Werthen zeigt sich nun, wie die Tabelle lehrt, noch eine weit erheblichere Verlängerung der Contractionsdauer. Sie ist bei 5,5° etwa 100 Mal länger als bei 42°. Ein Blick auf die Tabelle



lehrt aber des Weiteren, dass die Frequenzänderungen bei den höheren Temperaturen verhältnissmässig geringere sind als bei den niederen. Construiert man demnach eine Curve, welche die Frequenz

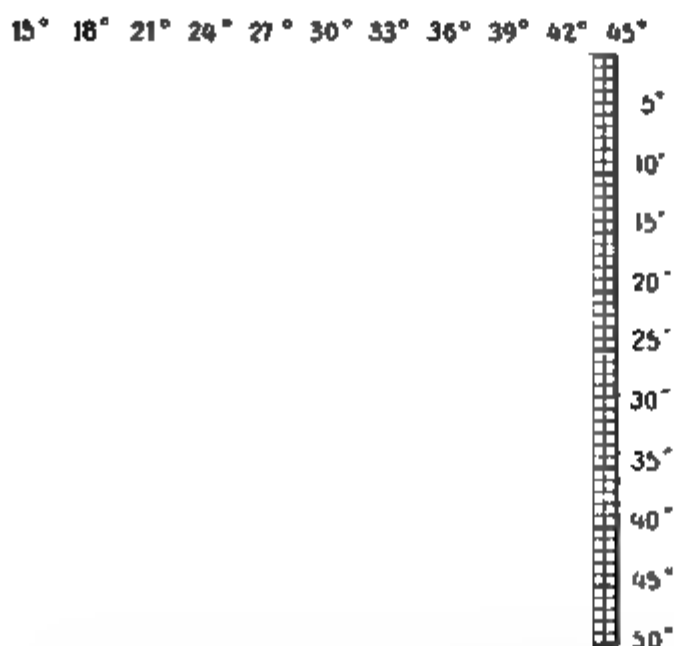


Fig. 16. Abhängigkeit der Frequenz der spontanen Darmbewegungen von der Temperatur. Abscisse: Temperatur. Ordinate: Dauer einer Darmcontraction in Secunden.

der Darmbewegung als Function der Temperatur zeigt, wie dies Fig. 16 für Temperaturen von 16 bis 42° veranschaulicht, so sieht man, dass die Curve bei den niederen Temperaturen steil verläuft und sich bei allmählicher Erwärmung immer mehr der Horizontalen nähert. Figur 17 gibt ein Curvenbeispiel, aus dem sich ohne Weiteres diese Abhängigkeit der Frequenz der Darmbewegungen von der Temperatur ergibt.

Was nun die Tonusverhältnisse des Darmes anlangt, so zeigt sich zunächst, dass der Darmstillstand bei 14—15° immer im Zustand der Verlängerung, des niederen Tonus erfolgt. — Lässt man die Temperatur noch weiter sinken, wie das zum Theil auch Fig. 17 (bis 13°) zeigt, so nimmt diese Erschlaffung noch weiter zu, und zwar

Fig. 17. Katze. Längemuskelzeichnung. Aenderung der spontanen Contractionen bei sinkender Temperatur. (Auf  $\frac{1}{3}$  verkleinert.)

ganz stetig bis zur niedrigsten beobachteten Temperatur ( $5,5^{\circ}$ ). In diesem Kältestillstand wird aber der Darm nicht geschädigt; vielmehr treten beim langsamen Wiedererwärmen die spontanen Darmbewegungen wieder ein, und zwar ungefähr bei derselben Temperatur, bei der sie beim Abkühlen erloschen war (14 bis bis  $15^{\circ}$ ; vergl. Fig. 18). Von dem niederen Tonus, in dem sich der Darm bei der Kühlung befindet, erfolgt nun bei der Wiedererwärmung die Rückkehr zum normalen mittleren Tonus in Form eines treppenförmigen Anstiegs, bei dem das Maximum bei verschiedenen Exemplaren bei wechselnden Temperaturen zwischen  $17$  und  $31^{\circ}$  erreicht wird (Fig. 18). Dieser treppenförmige Anstieg erfolgt also mit anderen Worten mit wechselnder Steilheit. Ebenso wird auch bei der Abkühlung die Erschlaffung mit Hilfe eines treppenförmigen Abfalles erreicht (Fig. 17).

Bei dem allmählichen Uebergang von der Körpertemperatur zu kälteren Graden kann sich entweder, wie das Fig. 17 zeigt, die Darmbewegung ganz regelmässig und stetig verändern bis zum Stillstand. In einer Reihe von Fällen aber kommt es zwischendurch (meist bei  $20$ — $24^{\circ}$ ) zu einer vorübergehenden Verkleinerung der Bewegung, verbunden mit einem vorübergehenden Tonusverlust, wofür Fig. 18 ein typisches Beispiel ist.

Fig. 18. Katze. Längsmuskelschreibung. Änderung der spontanen Contractionen mit steigender Temperatur. (Auf  $\frac{1}{3}$  verkleinert.)

Man darf füglich diese Erscheinung als eine vorübergehende Hemmungswirkung beschreiben, ohne dabei über ihre Natur irgend etwas zu präjudiciren. Sie wird, wie gesagt, nicht bei allen Exemplaren beobachtet.

Noch eine Erscheinung, die bei der allmählichen Abkühlung beobachtet wird, sei erwähnt. Während bei Körpertemperatur die

Darmbewegungen bei der Katze sich zusammensetzen aus den einfachen Pendelbewegungen und grösseren Tonusschwankungen, vereinfacht sich dieses Bild bei der Abkühlung, indem bei wechselnden Temperaturen ( $25-36^{\circ}$ ) diese Tonusschwankungen entweder plötzlich aufhören (Fig. 17) oder allmählich erlöschen (Fig. 18) und nur die regelmässigen Pendelbewegungen übrig bleiben. Ebenso entstehen bei der Wiedererwärmung die Tonusschwankungen erst bei höheren Temperaturen, als der Wiederbeginn der spontanen Pendelbewegungen erfolgt. Eine bestimmte Gesetzmässigkeit in der Abhängigkeit der Grösse der einzelnen Contractionen von den Temperaturänderungen hat sich nicht ergeben. Es mag dies z. Th. damit zusammenhängen, dass bei mittleren Temperaturen die Superposition von Pendelbewegungen und Tonusschwankungen eine Beurtheilung der Contractionsgrösse überhaupt erschwert; aber auch abgesehen davon ergaben die verschiedenen Versuche differente Bilder. Nur so viel sei bemerkt, dass bei den tiefen Temperaturen, also zwischen  $14$  und  $19^{\circ}$ , die

Fig. 19. Ringmuskelschreibung. Contractionen auf mechanischen Reiz von  $10,5-5,5^{\circ}$ . Die senkrecht aufsteigende Linie bezeichnet den Moment des Reizbeginnes.

Neigung zu sehr ausgiebigen Contractionen besteht (siehe Fig. 18), und dass der beschriebene treppenförmige Anstieg bei der Er-

wärmung von dem tiefen Tonus des Kältestillstandes aus sich fast immer aus derartigen, besonders grossen Contractionen zusammensetzt.

Damit stimmt überein, dass die Contractionen, welche unterhalb  $14^{\circ}$  auf künstliche Reizung hin eintreten, sich durch besondere Grösse auszeichnen, wie ein Blick auf Fig. 19 lehrt, die den Contractionsablauf von  $10\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}^{\circ}$  zeigt. In diesem Versuch wurde die höchste Contraction, die der Darm überhaupt ausführte, bei  $10\frac{1}{2}^{\circ}$  beobachtet; die Contractionshöhe war hier ungefähr die gleiche, wie sie nur wieder bei  $37,5^{\circ}$  von demselben Darm erreicht wurde. Die Reizung wurde in diesem Falle durch einen Ballon bewirkt, der in's Darmlumen eingeführt war und aufgeblasen werden konnte. Er sass etwa  $\frac{1}{2}$  cm von dem schreibenden Darmring entfernt, so dass beim Aufblasen dieser Darmring gerade noch mit beeinflusst wurde. Die nachstehende Tabelle gibt Aufschluss über die Länge des aufsteigenden Astes, die Dauer der gesammten Contraction und die Dauer der Latenz. Es zeigt sich, dass auch bei diesen Curven, wie das kürzlich von Paul Schulz<sup>1)</sup> für die Muskulatur des Froschmagens gezeigt worden ist, der aufsteigende Ast kürzer als der absteigende verläuft. Man sieht, dass mit einwirkender Temperatur nicht nur die gesammte Dauer jeder einzelnen Contraction zunimmt, sondern auch die Dauer für den aufsteigenden Ast deutlich wächst. Ebenso sieht man, dass das Latenzstadium um so länger wird, je tiefer die Temperatur sinkt.

Temperatur ° C.	Dauer des aufsteigenden Astes Sec.	Dauer der Gesamt- Contraction Sec.	Dauer der Latenz Sec.
12,5	20	120	—
10,5	28	—	4
8,5	24	—	6
7,5	32	240	8
6,5	36	—	12
5,5	44	320	(10) <sup>2)</sup>

Damit verlassen wir die Wirkung der niedrigen Temperaturen und wenden uns der Besprechung der Erscheinungen zu, welche beim Erwärmen über Körpertemperatur beobachtet werden. Dass der Stillstand bei  $49^{\circ}$  C. erfolgt, ist schon oben erwähnt worden, ebenso,

1) Paul Schulz, Engelmann's Archiv 1903 Suppl. S. 1.

2) Stärkerer Reiz.

dass die Frequenz der Darmbewegungen bei der Erwärmung von 37 bis auf 42° regelmässig zunimmt. In einer Reihe von Versuchen dauert dies regelmässige Verhalten noch bis zu höheren Temperaturen an, und es kann die Frequenz der Darmbewegungen noch weiter bis etwa 47°, d. h. bis kurz vor dem Wärmestillstand, zunehmen. In diesen Fällen ist also die Frequenz der Darmbewegungen von 14—47° eine einfache Function der Temperatur. Für die Mehrzahl der Versuche trifft dies aber nicht zu. Es tritt in diesen Fällen oberhalb 42° ein, was ich als Wärmehemmung des Darmes bezeichnen möchte. Fig. 18 gibt dafür ein gutes Beispiel; man sieht bei etwa 41½° ein plötzliches Nachlassen des Tonus, welches bis etwa 45° andauert, während dessen nur kleine und spärliche Contractionen beobachtet werden. An dieser Hemmung nehmen sowohl Ring- wie Längsmuskeln Theil<sup>1)</sup>.

Bei etwa 45—46° treten nun in allen Fällen, auch in denen die erwähnten Hemmungserscheinungen sich nicht zeigten, wieder lebhafte Bewegungen ein, welche entweder, wie in Fig. 18, sich als sehr grosse Contractionen darstellen oder, wie in Fig. 20, einen treppenförmigen Anstieg bilden. Diese „Wärmecontraction“ liess sich bei allen untersuchten Därmen (auch bei denen des Kaninchens) nachweisen; sie führt bei weiterer Zunahme der Temperatur dann zum Stillstand. Im Gegensatz zu dem Kältestillstand, der in Erschlaffung erfolgt, findet der Wärmestillstand in mehr oder weniger ausgesprochenem Tonus statt; Fig. 18 zeigt einen Wärmestillstand von verhältnissmässig niedrigem Tonus, während Fig. 20 das Bild wiedergibt, wie es in den meisten Fällen sich zeigt. Bei weiterer Steigerung der Temperatur sinkt dann bei sistirenden Darmbewegungen die Curve wieder etwas ab (siehe Fig. 20).

Ueberblickt man den gesammten Verlauf der Darmbewegungen bei den wechselnden Temperaturen, so fällt ohne Weiteres die Aehnlichkeit mit dem Verhalten des Warmblüterherzens auf, wie es N. Martin und Langendorff<sup>2)</sup> feststellen konnten. Hier wie

---

1) Bekanntlich hat Bokay am Darm des intacten Kaninchens den Einfluss von Ueberhitzung auf die Bewegung untersucht und von 39—42,5° eine splanchnische Hemmung beobachtet, welcher oberhalb 43° eine Lähmung des Splanchnicus folgt, welche von heftigen Darmbewegungen begleitet ist. Die hier geschilderten Erscheinungen sind am isolirten Darm beobachtet und daher von jenen Vorgängen wohl zu unterscheiden.

2) Siehe bei Langendorff, *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 2 [2] S. 517. 1903.

dort wirkt Temperaturänderung in wenig ausgesprochener Weise auf die Contractionshöhe, dagegen vor allen Dingen auf die Frequenz der Bewegungen. Am Warmblüterherzen steigt die Pulsfrequenz

Fig. 20. Katze. Ringmuskelschreibung. Spontane Contraktionen und Wärmestillstand.  
(Temp. 49–50°.)

von den niedrigsten Temperaturen bis 41,3°, um dann wieder abzusinken. Auch beim Darm liess sich in einigen Fällen ein solches Temperaturoptimum für die Frequenz feststellen, während in anderen eine weitere Frequenzzunahme bis zum Wärmestillstand hin erfolgte. Die obere Grenze liegt auch beim Warmblüterherzen bei 49°. Gegen

tiefe Temperaturen ist die spontane Herzthätigkeit resistenter als die des Darmes: beim Herzen ist die untere Grenze 6—7 ° C., beim Darm 14—15 °.

Am Retractor penis vom Hund fand De Zilwa<sup>1)</sup> ebenfalls, dass die spontanen Contractionen mit steigender Temperatur schneller werden.

Die geschilderten Untersuchungen ergeben, dass die spontanen Darmbewegungen ihr Optimum bei Körpertemperatur haben, dass sie aber herab bis 14 und herauf bis 49 ° C. ausgeführt werden können. Die Aenderung der Temperatur wirkt weniger auf die Contractionshöhe als auf die Frequenz, indem von 14—42 ° die Geschwindigkeit der Darmbewegung mit steigender Temperatur in stetiger Weise zunimmt. Bei weiterem Steigen von 42—49 ° nimmt die Frequenz entweder weiter zu, oder es tritt ein Stadium der Hemmung ein, in welchem die Contractionen wieder langsamer werden. Der Wärmestillstand erfolgt bei hohem, der Kältestillstand bei niederem Tonus. Bei weiterer Abkühlung sinkt der Tonus des Darmes noch weiter; dabei ist die Erregbarkeit erhalten, und die Darmmuskulatur führt auf jeden Reiz eine Contraction aus. Auch diese Contractionen nehmen mit sinkender Temperatur an Dauer zu. Ebenso wie in der Wärme (42—45 °) kann es auch bei der Abkühlung (20—24 °, eventuell auch höher) zu einer vorübergehenden Hemmung kommen.

Im Vorstehenden glaube ich gezeigt zu haben, dass die geschilderte Methode, die Bewegungen des isolirten Darmes zu beobachten und zu registriren, alles das leistet, was man von einem derartigen Verfahren verlangen kann. Hoffentlich gelingt es, mit ihrer Hülfe in den bisher noch in vielen Punkten dunklen Mechanismus der Darmbewegung tiefer einzudringen und auch das Verständniss von Giftwirkungen am Darm zu fördern.

Es hat sich gezeigt, dass der überlebende Darm unter den gewählten Versuchsbedingungen Stunden lang seine spontanen Bewegungen dem beobachtenden Auge sichtbar ausführt, und deren graphische Registrirung erlaubt, dass ferner das Präparat die localen Reflexe (Nothnagel, Bayliss und Starling) auf die mannigfachste Reizung hin zeigt. Ferner wurde der Einfluss der Erstickung

---

1) De Zilwa, Journ. of physiol. vol. 27 p. 200. 1901.

- auf die Darmbewegung untersucht und dabei ein gegensätzliches Verhalten von Längs- und Ringmuskulatur gefunden. Der Einfluss des Innendrucks auf die Darmbewegungen wurde ebenfalls festgestellt und schliesslich die Veränderung der Darmbewegung bei wechselnden Temperaturen ermittelt. Ich glaube, dass damit die wesentlichsten Bedingungen untersucht sind, deren Veränderung ein Präparat bei den verschiedensten Versuchen ausgesetzt sein kann.
-



(From the R. Spreckels Physiological Laboratory of the University of California,  
Berkeley, Cal.)

## **Ueber dynamische Umstände, welche bei der Bestimmung der morphologischen Polarität der Organismen mitwirken.**

**Erste Mittheilung.**

Von

**Jacques Loeb.**

(Mit 7 Textfiguren.)

1. Im Jahre 1890 und 1891 habe ich zwei Broschüren über die „physiologische Morphologie der Thiere“ veröffentlicht, in welchen u. A. eine Reihe von Versuchen über die Natur der Umstände erwähnt war, welche die morphologische Polarität des Thierkörpers bestimmen. Unter morphologischer Polarität verstehe ich den Umstand, dass ein aus dem Organismus geschnittenes Stück an demjenigen Ende, welches im unversehrten Thier dem oralen Pol zugekehrt war, wieder einen oralen Pol bildet, während am entgegengesetzten Schnittende ein aboraler Pol gebildet wird. Schneidet man beispielsweise ein quadratisches Stück aus der Wand einer Actinie, deren Körper einem Hohlcyylinder vergleichbar ist, und ist eine der Seiten des Quadrates der Längsachse des Thieres parallel, so entstehen nur an derjenigen Seite des Quadrats neue Tentakel, welche gegen den früheren oralen Pol des Thieres gerichtet war. Was ist die Natur der Umstände, welche diese Art der Polarität bestimmen? Einzelne Autoren nehmen nach dem Vorgang von Vöchting an, dass die einzelnen Zellen polarisirt sind und deshalb am basalen Ende andere Organe hervorbringen als am oralen Ende. Meine Versuche sprachen gegen diese Ansicht, da es mir gelang, unter bestimmten Bedingungen auch am aboralen oder basalen Ende eines Bruchstücks orale oder apicale Organe hervorzubringen. Diese Erscheinung, welche ich als Heteromorphose bezeichnete,

widerspricht der Ansicht, dass die morphologische Polarität der Organismen durch eine entsprechende morphologische Polarität der einzelnen Zellen bedingt sei.

Du Hamel und Bonnet hatten im 18. Jahrhundert Vorstellungen über die Organbildung entwickelt, an welche Sachs in seinen Abhandlungen über „Stoff und Form der Pflanzenorgane“<sup>1)</sup> wieder anknüpfte. Nach du Hamel bestimmen Saftströmungen in der Pflanze den Umstand, dass an einem Ende eines aus dem Zweig geschnittenen Stückes eine Krone oder Spitze, am entgegengesetzten Ende dagegen eine Wurzel entsteht. Er stellt sich vor, dass besondere Säfte die Entstehung von Wurzeln veranlassen, und dass diese Säfte sich basalwärts im Stamme der Pflanze bewegen, während die Säfte, welche die Sprossbildungen veranlassen, sich apicalwärts bewegen. Sachs verallgemeinerte diese Vorstellung und nahm an, dass so viele spezifische Stoffe oder wenigstens stoffliche Verschiedenheiten — die möglicher Weise nur quantitativer Natur sind — in der Pflanze existiren, als verschiedene Organe in der Pflanze bestehen. Er zeigte, dass die Thatsachen der Regeneration sich dieser Ansicht fügen. Wenn ein Stück einer Weide beispielsweise aus einem Spross geschnitten wird, so bilden sich am basalen Ende des Bruchstückes Wurzeln, am apicalen Ende Sprosse. Sachs wirft die Frage auf, warum die Enden, welche ohne die Verletzung niemals neue Organe gebildet haben würden, nach dem Herausschneiden des Stückes plötzlich zu regeneriren beginnen. Seine Antwort lautet: weil die wurzelbildenden Stoffe, welche vor dem Abschneiden der Wurzel zugeflossen wären, sich nun am basalen Schnittende des Stammes ansammeln müssen und damit die Bedingungen für das Auswachsen der dort vorhandenen Wurzelanlagen bilden, während die sprossbildenden Stoffe, die sonst nach der Spitze des Sprosses geflossen wären, sich nun an dem apicalen Schnittende ansammeln und die Bedingungen für das Auswachsen eines Sprosses hier liefern. Diese Ansicht, dass Stoffströmungen und Ansammlungen von Stoffen die Ursache der Regeneration und Organbildung bilden, wurde durch Sachs an so vielen verschiedenen Beispielen erläutert, dass für mich kein Zweifel bestand, dass hier ein fruchtbarer wissenschaftlicher Gedanke vorlag. Auf die Regeneration von *Cerianthus*stücken angewendet würde der Gedanke lauten, dass in der Wand von *Cerianthus*

---

1) Sachs, Gesammelte Abhandlungen Bd. 2 S. 1159. Leipzig 1893.

eine Strömung von Stoffen stattfindet, in dem Sinne, dass Stoffe, welche die Tentatelbildung begünstigen, ausschliesslich oder in grösserer Menge gegen das orale Ende des Cerianthusstückes hinfliessen.

Um diese Ansicht zu prüfen, stellte ich Versuche an einem anderen Thiere an, bei dem eine Stoffwanderung, die anscheinend, wenn auch nicht sicher mit der Organbildung zusammenhing, sich unmittelbar beobachten liess, nämlich einem Hydroidpolypen, *Tubularia mesembryanthemum*. Ein solches Thier besteht aus einem langen, röhrenförmigen, unverzweigten Stamm *SS* (Fig. 1), einer meist verzweigten Haftwurzel *W* (aboraler Pol) und einem Polypen

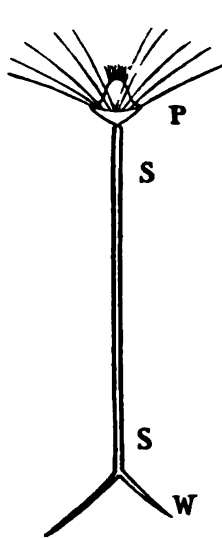


Fig. 1.

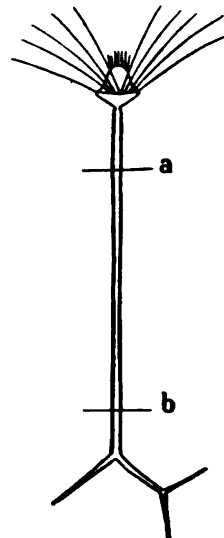


Fig. 2.

oder Kopf *P* (oraler Pol). Die Aussenfläche des Stammes ist von einem harten (chitinösen?) Material, dem Periderm, umgeben, und die lebenden Zellen liegen innerhalb dieser Röhre. Ich fand nun, dass, wenn man ein Stück *ab* (Fig. 2) aus dem Körper des Thieres ausschneidet, am oralen Schnittende *a* stets ein neuer Polyp und nie eine Wurzel sich bildet, und zwar bei hinreichend hoher Temperatur in zwei bis drei Tagen. Am aboralen Schnittende *b* des Stückes dagegen bildet sich entweder eine Wurzel oder ein Polyp. Wenn sich ein Polyp am aboralen Ende bildet, so entsteht er viel langsamer, oft eine Woche später als der Polyp am oralen Ende. Wenn also Jemand ein Stück *ab* aus dem Stamme einer

Tubularia herauszuschneiden würde, so könnte man aus dem Verlauf der Regeneration im Allgemeinen mit Sicherheit entscheiden, ob *a* oder *b* das orale Schnittende sei. Denn am oralen Schnittende bildet sich der Polyp im Allgemeinen früher als am aboralen Pol, falls nicht am letzteren sich überhaupt kein Polyp, sondern eine Wurzel bildet oder — was auch vorkommt — überhaupt keine Regeneration eintritt. Ein aus dem Stamm der Tubularie geschnittenes Stück zeigt also eine entschiedene Polarität.

Ich fand nun, dass an demjenigen Ende, an dem ein neuer Polyp sich bildet, diese Organbildung schon vorher dadurch kenntlich ist, dass an diesem Ende sich rothe Pigmentkörnchen in relativ grosser Dichte ansammeln. Diese Pigmentkörnchen werden durch einen Flüssigkeitsstrom nach diesem Ende transportirt und bleiben offenbar in der Nähe der Schnittfläche liegen oder kleben. Der Flüssigkeitsstrom wird durch Cilienbewegung unterhalten. Ich sprach nun damals die Meinung aus, dass ein derartiger Transport von Stoffen durch den Flüssigkeitsstrom nach den Schnittenden eine der Bedingungen der Organbildung bei Tubularia sei, und dass die Polarität des Tubularienstammes, d. h. der Umstand, dass der Polyp sich am oralen Pol früher bildet, darauf beruht, dass „organbildende“ Stoffe (möglicher Weise die rothen Pigmentkörnchen) früher in genügender Menge an dem oralen als an dem aboralen Ende sich ansammeln. Diese Annahme stützte sich auf eine Reihe von Versuchen, von denen ich zwei hier anführen will. Wenn man ein Stück *ab* (Fig. 3) aus dem Stamm einer Tubularie schneidet und dieses Stück durch einen Schnitt zwischen *c* und *d* halbt, so bilden sich an den Enden *a* und *d* niemals Wurzeln, sondern stets Polypen, und zwar tritt die Polypenbildung bei *a* und *d* meist gleich rasch ein. An den aboralen Enden, *c* sowohl wie *b*, bilden sich dagegen Wurzeln, oder wenn sich Polypen bilden, so tritt deren Bildung später ein als an den Enden *a* und *d*. Man erhält dasselbe Resultat, wenn man den Stamm einer Tubularie in 4 oder 8 statt in 2 Stücke theilt.

Den zweiten Versuch, den ich hier erwähnen will, citire ich besser wörtlich: „Sind die Tubulariastämme, welche dem Versuch unterworfen werden, sehr turgescent und mit viel Pigment versehen,

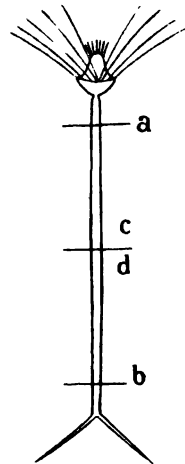


Fig. 3.

so kann die Frist, die zwischen der Bildung des oralen und aboralen Polypen verstreicht, relativ gering sein und nur wenige Tage betragen. Allein, man trifft sehr häufig Colonien blass aussehender Tubularien, die zwar am oralen Pol den Polypen in normaler Frist bilden, bei denen aber der aborale Pol erst eine oder mehrere Wochen später entsteht. Mit solchen Thieren stellte ich folgenden Versuch an. Ich steckte acht Thiere (I) einer Colonie vertical, aber verkehrt, d. h. mit dem oralen Ende, in den Sand, um an diesem Ende die Polypenbildung zu unterdrücken. Gleichzeitig befestigte ich sieben andere Thiere (II) derselben Colonie ebenfalls vertical und verkehrt — aber so, dass beide Enden von Seewasser frei umspült waren. Diese Thiere mussten an beiden Schnittenden Polypen bilden. Die Thiere befanden sich in demselben Aquarium und hatten also auch die gleiche Temperatur. Zuerst und zwar nach drei Tagen entstanden einige neue Polypen an den oralen Polen der an beiden Enden von Wasser umspülten Tubularien (II) und am nächsten Tage hatten alle oralen Schnittenden dieser Gruppe (II) Polypen gebildet. An demselben Tage war aber auch bei fünf Thieren der anderen Gruppe I am aboralen Ende der Polyp gebildet, und am nächsten Tage war bei allen Thieren dieser Gruppe die Regeneration vollendet. In der Abtheilung II dagegen, wo die Thiere am oralen Pol Polypen gebildet hatten, trat erst fünf Tage später die erste Regeneration an den aboralen Schnittenden ein, und erst nach weiteren sechs Tagen war hier die Polypenbildung vollendet. Die Polypenbildung am aboralen Pol war also um elf Tage früher bei den Thieren der Gruppe I vollendet, bei denen die Polypenbildung am oralen Pol unterdrückt war, als bei den anderen Thieren der Gruppe II, bei denen die Polypenbildung am oralen Pole stattfand.

Durch Hemmung der Polypenbildung am oralen Ende kann man also die Polypenbildung am aboralen Pole beschleunigen<sup>1)</sup>. Diese Versuche wurden von Driesch wiederholt und bestätigt<sup>2)</sup>.

2. Wenn dieser Erscheinung der Polarität ein Strömungsvorgang zu Grunde liegt, vermöge dessen die polypenbildenden Stoffe von dem aboralen Schnittende weggeführt werden oder sich an

---

1) Loeb, Untersuchungen zur physiologischen Morphologie der Thiere Bd. 2. 1891.

2) Driesch, Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 5. 1897 und Bd. 9 S. 180. 1900.

diesem Ende nicht so rasch sammeln oder bilden können, so sollte man diese Polarität dadurch beseitigen können, dass man die Strömung verhindert. Das geschieht in einfachster Weise dadurch, dass man eine Ligatur in der Mitte des Stammes um denselben legt. Ich habe solche Versuche während des letzten Sommers in grosser Zahl bei *Tubularia chrocea* angestellt und habe gefunden, dass diese Erwartung sich in der That bestätigt.

Schneidet man nun ein Stück *a b* (Fig. 2) aus dem Stamm einer Tubularie und unterbindet dasselbe in der Mitte bei *c* mittelst eines Fadens, so wird die Bildung des aboralen Poles beschleunigt, und der aborale Pol bei *b* bildet sich meist fast ebenso rasch wie der orale Pol *a*. Ferner bemerkt man, dass in allen Fällen am aboralen Ende *b* zunächst ein Polyp und nie eine Wurzel entsteht.

28 lange Stämme einer Tubulariencolonie wurden ausgewählt und deren Polyp und Wurzel abgeschnitten. Alle Stücke waren ungefähr gleich lang. 14 dieser Stücke wurden in der Mitte mit einem feinen Seidenfaden unterbunden; die übrigen 14 dienten zur Controle. Alle oralen Schnittenden wurden nach der gleichen Himmelsrichtung orientirt und die Gefässe mit den Stücken erschütterungssicher aufgestellt, so dass kein Zweifel entstehen konnte, welches bei jedem einzelnen Stamm das orale und welches das aborale Ende war. Am zweiten Tage bildeten alle ligirten Stämme orale Polypen und 13 (d. h. alle bis auf einen) aborale Polypen. Die nicht ligirten Controlstämme bildeten 13 orale Polypen und keinen Polypen am aboralen Ende! Am folgenden Tage hatten alle 14 ligirten Stämme Polypen am aboralen Ende, während 7 der Controlstämme einen Polypen und 2 Stämme eine Wurzel am aboralen Ende bildeten. Der Versuch kann als typisch gelten: Bei den ligirten Stämmen trat stets am aboralen Ende nur eine Polypenbildung ein und niemals eine unmittelbare Wurzelbildung, und die aboralen Polypen bildeten sich ungefähr ebenso schnell wie die oralen Polypen. Die nicht ligirten Stämme bildeten dagegen in ungefähr 10 bis 20 % der Fälle am aboralen Schnittende direct Wurzeln, und die Polypenbildung am aboralen Ende erfolgte ausnahmslos später als am oralen Ende oder trat überhaupt nicht ein. Ich versuchte dann zu ermitteln, ob es einen wesentlichen Unterschied macht, wo die Ligatur im Stamme liegt, in der Mitte, nahe dem oralen Schnittende oder nahe dem aboralen Schnittende. Als Resultat kann ich erwähnen, dass

es ziemlich gleichgültig ist, welche Stelle des Stammes unterbunden wird, solange das aborale hinter der Ligatur gelegene Stück nicht zu klein wird. In dem Fall kann die Ligatur den Vorgang der Regeneration an diesem Ende hemmen. Berücksichtigen wir das bei unseren Versuchen, so dürfen wir sagen, dass eine Unterbindung eines aus dem Stamm von *Tubularia* geschnittenen Stückes zur Folge hat, dass die Polarität bei der Regeneration aufgehoben wird. Das bleibt auch richtig, wenn man den Stamm in vier oder acht Theilstücke schneidet und dann jedes Theilstück in der Mitte oder nahe dem oralen Schnittende unterbindet, wie folgende Beispiele zeigen.

Die ursprünglichen Tubularienstämme, welche für diese Versuche benutzt wurden, waren ca. 8 cm lang oder noch länger. 24 kräftige Stämme derselben Colonie wurden ausgewählt und jeder Stamm in vier Stücke von ungefähr gleicher Grösse geschnitten. Die 48 Theilstücke, welche von der einen Hälfte der Stämme herrührten, wurden alle nahe dem vorderen Schnittende durch einen dünnen Faden unterbunden; die 48 Theilstücke der anderen 12 Stämme dienten als Controlmaterial.

Nach 48 Stunden hatten von den 48 Theilstücken, welche vorn ligirt waren, bereits 36 einen Polypen am aboralen Schnittende gebildet, während nur 6 der 48 Controlstücke einen aboralen Polypen gebildet hatten. Am nächsten Tage hatten 47 der Stücke mit Ligatur einen aboralen Polypen gebildet, während von den Controlstücken nur 11 einen aboralen Polypen gebildet hatten. Am folgenden Tage war das Verhältniss noch dasselbe. Die oralen Polypen hatten sich der Mehrzahl nach wie gewöhnlich am zweiten Tage gebildet. Der Versuch zeigt schlagend, dass die Ligatur des Stammes die Bildung der aboralen Polypen beschleunigt und fast auf die gleiche Ordnung der Geschwindigkeit wie die der oralen Polypen bringt.

In einem anderen Versuche wurden 24 Stämme in je 8 Theilstücke geschnitten und die 96 Theilstücke der ersten 12 Stämme vorn ligirt, während die übrigen 96 Theilstücke als Controle dienten. Nach drei Tagen hatten unter den mit Ligatur versehenen 96 Theilstücken 75 einen aboralen Polypen gebildet, während unter den vorn nicht ligirten Stücken nur 13 einen aboralen Polypen bildeten. Die Mehrzahl hatte dagegen einen oralen Polypen gebildet. Die Wurzelbildung war bei diesen kurzen Stücken seltener als bei den grossen Stücken.

Ich erwähnte vorhin, dass 10—20 % der längeren Stammstücke

am aboralen Schnittende eine Wurzel bildeten, dass aber die mit Ligatur versehenen Stämme in vielen hundert Fällen so gut wie ausnahmslos einen Polypen an dem aboralen Ende bildeten. Nach einigen Wochen jedoch fand ich gelegentlich, dass sich nachträglich bei einigen dieser ligirten Stämme doch eine Wurzel bildete, und zwar entstand diese Wurzel gewöhnlich an derselben Stelle, wo der Polyp herausgewachsen war. Fig. 4 gibt eine schematische Darstellung dieses Verhaltens. *ab* war das aus dem Polypen geschnittene Stammstück; bei *c* wurde der Stamm unterbunden. Am aboralen Ende *b* bildete sich ein Polyp *e*, und durch Wachstum entstand das neue Stammstück *be*. Nach einigen Wochen wuchs von *b* aus die neue Wurzel *bf*.

Diese Beobachtung wurde aber nur selten gemacht. Wenn man diese Erscheinung auf Grund analoger Vorgänge bei Antennularia und bei Pflanzen beurtheilen darf, so handelte es sich hier vielleicht um eine Wurzelbildung, die durch den neuen Spross *be* veranlasst war.

3. Die bisher geschilderten Versuche hatten gezeigt, dass eine Ligatur in einem Stammstück den Unterschied zwischen oralem und aboralem Pol bei Tubularia aufhebt. Es fragt sich, ob man einen Schritt weitergehen und die Polarität geradezu umkehren kann, d. h. ob man das aborale Schnittende zwingen kann, früher einen Polypen zu bilden als das orale. Das ist in der That möglich, wenn auch diese Erscheinungen nicht mit demselben Grad der Sicherheit eintreten wie die eben geschilderten Unterbindungsversuche.

Es sei *ab* (Fig. 5) ein Stück aus dem Stamme einer Tubularie, *a* das orale, *b* das aborale Schnittende. Bei *c* wurde das Stammstück sofort nach dem Herausschneiden unterbunden. Man wartet, bis bei *a* und *b* sich die neuen Polypen gebildet haben, was ungefähr gleichzeitig geschieht, meist nach zwei Tagen. Am folgenden Tage wird ein Stück *ef* aus dem aboralen Stück *cb* herausgeschnitten. Wird sich ein neuer Polyp zuerst bei *e* bilden, wie zu erwarten wäre, wenn die alte Polarität weiter bestände, oder werden sich Polypen bei *e* und *f* gleichzeitig bilden, wie zu erwarten wäre, wenn die Ligaturwirkung weiter bestände, oder wird sich wenigstens in einem

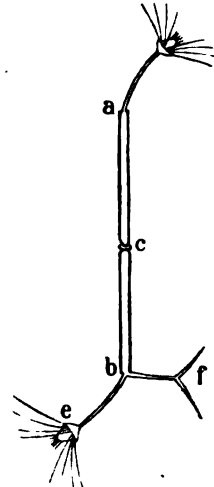


Fig. 4.



Theil der Fälle der Polyp früher bei *f* bilden? Das Letztere ist thatsächlich unter gewissen Bedingungen der Fall, wie die folgenden Beispiele zeigen. 13 lange Stämme von *Tubularia* wurden in der Mitte durchgeschnitten und die aboralen Hälften nahe dem vorderen Ende bei *c* mit einem Seidenfaden unterbunden. Nur die letzteren Stücke interessiren uns hier. 3 Tage nach der Operation hatten sich überall die aboralen Polypen bei *b* gebildet, und nun wurde ein Stück *ef*

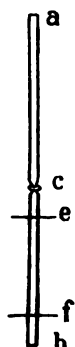


Fig. 5.

aus dem Stamm des Stückes herausgeschnitten. Zwei Tage später hatten 10 Stämme einen aboralen Polypen bei *f* gebildet und nur 5 Stämme einen oralen Polypen bei *e*. Hier bestand also eine Umkehr der normalen Polarität. Vier Versuchsreihen wurden mit ähnlichem Erfolge durchgeführt. Bei der Wiederholung sind aber einige Punkte zu beachten. In diesen Versuchen wurde ein Stück *ef* aus dem alten Stamm geschnitten. Schneidet man ein Stück so heraus, dass ein Schnittende *e* im alten Stamm liegt, während *f* in dem neu zugewachsenen Stück liegt, so findet man, dass das Resultat sich oft umkehrt. Das findet — glaube ich — besonders dann statt, wenn das neu regenerierte Stück pigmentarm und die Circulation in demselben nicht besonders kräftig ist. Auch wenn *e* zu nahe der Ligatur *c* liegt, kann man abweichende Resultate erhalten, wie ich vermute, desshalb, weil dicht an der Ligaturstelle nekrotisches Material sich findet.

Fassen wir alle diese Beobachtungen zusammen, so gewinnt man den Eindruck, als ob die Ursache der normalen Polarität, welche bei der Regeneration eines aus dem Stamme einer *Tubularia* geschnittenen Stückes auftritt, darin begründet liegt, dass die Circulation besondere Stoffe rascher und in grösserer Concentration dem oralen Ende zuführt als dem aboralen.

4. Der *Tubularia*-stamm ist ein langer, hohler Cylinder, dessen Hohlraum durch eine ebene Membran *m* (Fig. 6) in zwei getrennte Hälften getheilt wird. Diese Membran besitzt an jedem Ende des Stammes ein Loch, durch welches die beiden Hälften communiciren. Schneidet man ein Stück aus dem Stamm, so schliesst sich die Oeffnung an den Enden *a* und *b* in ungefähr einer Stunde (bei geeigneter Temperatur), und die Membran wird an den beiden Enden *a* und *b* durchbrochen. Durch Flimmerbewegung wird nun in dem Stück eine Circulation unterhalten, die auf der einen Seite gegen *a*, auf der

anderen gegen *b* gerichtet ist. In dem circulirenden Saft finden sich die Pigmentkörnchen, rothe und gelbe, welche sich an den Enden ansammeln, vielleicht dort kleben bleiben. Ist *a* das orale Ende, so sammeln sie sich in grösserer Dichte bei *a* an, und hier bildet sich dann auch der erste Polyp, während am anderen Ende sich der Polyp später bildet oder eine Wurzel entsteht.

Unterbindet man nun ein solches Stück *a b* (Fig. 7) in der Mitte bei *c*, so bilden sich bei *d* und *e* neue Löcher in der Scheidewand *m*, und jedes Stück hat seine gesonderte Circulation.

Man findet nun allgemein, dass nur solche Stücke einen neuen Polypen bilden, welche eine Circulation besitzen. Man findet ferner,

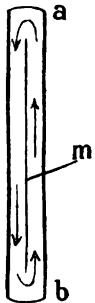


Fig. 6.

dass die Ansammlung von Pigmentkörnchen an einem Schnittende der Polypenbildung vorausgeht. Dieser Zusammenhang kann besser deutlich gemacht werden, wenn man die Stämme der Länge nach spaltet. Man sieht dann, dass die Regeneration eines neuen Polypen von solchen Punkten ausgeht, in welchen sich die Pigmentkörnchen sammeln. Man findet ferner, dass pigmentarme Stämme den Polypen langsamer bilden als pigmentreiche Stämme. Die Pigmentkörner, werden mit der Circulation nach den

Enden befördert, wo sie sich ansammeln. Wirbelbewegungen und Klebrigkeit dürften sie dort festhalten. Sie sammeln sich in Stämmen, die nicht längsweise gespalten sind, in grösseren Mengen nur an den freien Schnittenden, nicht im Innern des Stamms. Auch bei der Unterbindung findet an der Unterbindungsstelle keine Ansammlung der Pigmentkörnchen statt, sondern nur an den freien Enden, also nur da, wo der Polyp sich bildet, und zwar meist an dem Ende in grösserer Dichte, wo der Polyp zuerst sich bildet. (Vielleicht ist die Sauerstoffzufuhr eine der Bedingungen, die direct oder indirect mit dem Kleben oder Ansammeln der Pigmentkörnchen an den Schnittenden zusammenhängen.) Alle diese Thatsachen zusammen sprechen zu Gunsten der Ansicht, dass diese Körnchen oder ein Stoff, der sich in Bezug auf Ansammlung ebenso verhält wie die Pigmentkörnchen, der Regeneration zu Grunde liegen.

Die rothen Pigmentkörnchen findet man nach der Vollendung der Regeneration im Polypen, und sie werden etwas später zum



Fig. 7.

Theil vom Polypen ausgeworfen. Sie gehen also im Process der Polypenbildung zu Grunde. Es ist möglich, dass diese Pigmentkörnchen Athempigmente sind; es ist aber auch möglich, dass sie dem neuen Polypen andere Stoffe als Sauerstoff zuführen. Sie werden im Process der Polypenbildung aufgebraucht, und die Reste derselben werden vom Polypen nach der Regeneration ausgeworfen. Der Umstand, dass sie bei dem Process der Regeneration zu Grunde gehen, spricht nicht gegen ihre Bedeutung für die Polypenbildung, wie das von morphologischer Seite behauptet worden ist, da ja auch die rothen Blutkörperchen regelmässig in der Leber zu Grunde gehen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse.

Frühere Versuche hatten ergeben, dass die bei der Regeneration von *Tubularia* beobachtete Polarität nicht auf eine morphologische Polarität der einzelnen Zellen zurückzuführen ist, sondern auf einen Vorgang, welcher mit einem Strömungsvorgang in der Richtung vom aboralen zum oralen Pol in Bezug auf seine Mannigfaltigkeit vergleichbar ist. Das führte zu der Vermuthung, dass eine um die Mitte des Stammes gelegte Ligatur die Polarität beseitigen müsse. Diese Vermuthung wurde experimentell geprüft und bestätigt gefunden. Weitere Versuche über denselben Gegenstand sind an anderen Organismen im Gange.

---

## Zur Kenntniss der Wirkung chemischer Reize.

Von

**Hermann Braeuning,**

Assistent am physiologischen Institut zu Kiel.

---

Als Pflüger die Rückenmarksreflexe untersuchte, lehrte er unter Anderem auch die Reizung der Haut des Frosches durch Säuren kennen. Nach ihm haben noch viele Forscher diese Reizmethode angewandt, um verschiedene Erscheinungen des Nervensystems zu studiren; so suchte Türck die Reflexerregbarkeit durch Säurereize zu messen; Setschenof untersuchte auf diese Weise die Einwirkung von Reizung der Lobi optici auf Rückenmarksreflexe. In neuerer Zeit prüften Winkler und Wayenburg das Fechner'sche Gesetz auf demselben Wege. J. W. Langelaan stellte ebenfalls Studien über das Fechner'sche Gesetz unter Anwendung chemischer Hautreize an. Wie man sieht, hat die Methode der chemischen Reizung schon zu manchen Zwecken gedient.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Hensen habe ich nun versucht, die Unterschiede kennen zu lernen, die bei Reizung der Froschpfote mit verschiedenen Chemikalien in verschiedener Concentration zu Tage treten.

Zunächst schien es darauf anzukommen, ob durch Erkennung einer Beziehung zwischen Reizerfolg und der Concentration des reizenden Stoffes eine Analyse des Vorganges überhaupt anzubahnen war. Es konnte sehr wohl möglich sein, dass physikalische und physiologische Erscheinungen ein unauflösbares Resultat lieferten. Aber es konnte auch der in der Biologie nicht so ganz seltene und heute noch fast allein der Forschung zugängliche Fall eintreten, dass eine Erscheinung über alle anderen in einer Weise überwiege, welche die Complicationen und Superpositionen zu vernachlässigen gestattete.

In der That hat sich gezeigt, dass unter den untersuchten Verhältnissen die Diffusionsprocesse eine überwiegende Rolle spielen.

---

Zunächst soll die Versuchsanordnung beschrieben sein. Als Versuchsthier wurde *Rana esculenta* verwandt. Die Frösche wurden dadurch enthirnt, dass ich mit einem schmalen Scalpell zwischen Schädel und erstem Wirbel die Medulla durchschnitt, mit einer Nadel in das Foramen occipitale einging und sorgfältig alle Hirntheile zerstörte. Der Blutverlust war meist sehr gering. Nachdem die Erscheinungen des Shoks (1—2 Stunden) verlaufen waren, wurde das Thier an einem durch das Foramen occipitale in die Schädelhöhle eingeführten Haken aufgehängt und blieb so während der ganzen Zeit, die ich mit ihm arbeitete, d. i. 8—14 Tage. Die Hautathmung genügt, um das Thier zu erhalten; wurde künstlich Luft in die Lungen geblasen, so verliefen die Reactionen weniger regelmässig; wenn die Haut feucht gehalten wird, ändert sich die Reizbarkeit nur wenig (darauf werde ich später zurückkommen). Bei der Section, die z. Th. nach 12 Tagen vorgenommen wurde, zeigte sich das Herz regelmässig schlagend, das Blut ziemlich dunkel, die Lungen vollständig collabirt, die Harnblase stark gefüllt, und zwar auch bei einem Thier, das zwei Tage vor der Section auf eine mechanische Reizung hin reichlich Urin entleert hatte, also handelt es sich hier wahrscheinlich um Flüssigkeitsaufnahme durch die Haut. — Die Reizung geschah folgendermaassen: Die schlaff herabhängende Pfote reichte stets bis zur gleichen Tiefe. Damit also immer eine gleichgrosse Oberfläche der Pfote gereizt wurde, kam es darauf an, die Flüssigkeit stets auf das gleiche Niveau zu heben. Dazu wurde ein kleines Becherglas, das bis zu einer Marke mit dem Reizmittel gefüllt war, auf das freie Ende eines langen einarmigen Hebels in einen Korkring gestellt und der Hebel durch Unterschieben eines geführten Keils gehoben. Ein Widerlager im Keil begrenzte die Bewegung des Hebels an einer bestimmten Stelle. Die Zeit wurde mit einer Tertienuhr gemessen. Als Reflex wurde der Moment bezeichnet, an dem die Pfote aus der Flüssigkeit vollständig herausgezogen wurde. Bei sehr verdünnten Lösungen gehen zwar diesem Punkt bisweilen flimmernde Bewegungen voraus, doch meine ich, dass man den Reiz erst dann für gleichstark nehmen soll, wenn der Erfolg der gleiche ist. Endlich sei noch erwähnt, dass zwischen

je zwei Versuchen der Fuss 10—15 Minuten in Leitungswasser hing; auf den Grund dafür wird später eingegangen werden. Die Versuche wurden bei möglichst constanter Temperatur angestellt.

### Reizung mit verschiedenen Concentrationen derselben Säure.

Die Resultate gebe ich im Folgenden. Dazu sei bemerkt, dass bei den Versuchen an Frosch 1 nach jeder Reizung die Pfote ca. eine Secunde in stark verdünnte Sodalösung getaucht wurde, um die anhaftende Säure zu neutralisiren. Bei Frosch 2 wurde dies unterlassen, da die Sodaspülung überflüssig schien, ja sogar störte, wenn sie zu ausgiebig war.

#### Frosch 1.

Reizmittel HCl (Concentration in tausendstel N)	Reflexzeit in Secunden	Bemerkungen
23	5,7	Sodaspülung, dann 10 Min. Leitungswasser
23	4,8	wie oben
23	6,4	wie oben
23	6,8	wie oben
23	6,5	wie oben
20	7,7	wie oben
20	6,6	Sodaspülung. $\frac{1}{2}$ Stunde in Leitungswasser
10	12,0	Sodaspülung. 10 Min. in Leitungswasser
10	11,5	wie oben
10	14,0	Sodaspülung. $\frac{1}{2}$ Stunde in Leitungswasser
10	11,7	Sodaspülung. 10 Min. in Leitungswasser
15	8,4	wie oben
15	9,8	wie oben
15	8,2	wie oben
20	8,8	Frische Sodalösung. 10 Min. in Leitungsw.
20	5,6	wie oben
20	6,0	Sodaspülung. 2 Min. in Leitungswasser
20	6,8	Sodaspülung. 10 Min. in Leitungswasser
23	6,6	wie oben
28	7,8	wie oben
28	5,0	wie oben
28	5,5	wie oben
28	4,8	wie oben
42	3,8	wie oben
42	3,9	wie oben
55	2,6	wie oben
55	2,6	wie oben

**Frosch 2.**

Bei diesen und den folgenden Versuchen wird zwischen zwei Reizen nur mit Leitungswasser gespült.

Zeit des Versuches h /	Reizmittel HCl (Concentration in tausendstel N)	Reflex- zeit in Secunden	Zeit des Versuches h /	Reizmittel HCl (Concentration in tausendstel N)	Reflex- zeit in Secunden
12 21	20	10,5	4 16	18	5,6
12 31	20	18,0	4 27	18	9,0
12 46	20	10,0	4 43	18	8,9
1 1	20	12,2	5 44	18	14,2
1 40	25	10,2	5 52	75	2,9
1 53	25	10,6	6 1	75	3,5
2 7	25	9,7	6 8	100	2,3
2 24	42	6,4	6 15	100	1,7
2 37	42	5,3	7 16	100	3,3
2 55	42	4,9	7 20	100	2,5
3 2	75	3,7	7 25	125	2,0
3 14	75	3,8			

## Uebersicht über die beiden Versuchsreihen.

**Frosch 1. Salzsäure.**

Concentration in tausendstel N	Reflexzeit in Secunden						Mittel
10	12,0	11,5	14,0	11,7			12,3
15	8,4	9,3	8,2				8,6
20	7,8	6,6	8,8	5,6	6,0	6,8	6,9
23	5,7	4,3	6,4	6,3	6,5	6,6	6,0
28	7,8	5,0	5,5	4,8			5,8
42	3,8	3,9					3,9
55	2,6	2,3					2,5

**Frosch 2. Salzsäure.**

Concentration in tausendstel N	Reflexzeit in Secunden				Mittel
18	15,6	19,0	8,9	14,2	14,4
20	10,5	18,0	10,0	12,2	12,7
25	10,2	10,6	9,7		10,2
42	6,4	5,8	4,9		5,7
75	3,7	3,8	2,9	3,1	3,4
100	2,3	1,7	3,3	2,5	2,5
125	2,0				2,0

Andere Versuche führten zu ähnlichen Resultaten. Berechnet man nun das Product aus Concentration und dazugehöriger Reflexzeit (Mittel), so findet man:

**Frosch 1.**

Concentration in tausendstel N	Reflexzeit in Sekunden	Product aus Concentration $\times$ Reflexzeit
10	12,3	123
15	8,6	120
20	6,9	138
23	6,0	138
28	5,8	160
42	3,9	164
55	2,5	138

**Frosch 2.**

Concentration in tausendstel N	Reflexzeit in Sekunden	Product aus Concentration $\times$ Reflexzeit
18	14,5	261
20	12,7	254
25	10,2	255
42	5,7	239
75	3,4	255
100	2,5	250
125	2,0	250

Man findet also, dass das Product aus der Reflexzeit und der Concentration annähernd constant ist: daraus darf man wohl den Schluss ziehen, dass in dem Complex von Vorgängen, welche sich hier abspielen, die Diffusion die Grösse der Reflexzeiten in erster Linie beeinflusst.

Ferner: Da man wohl sagen kann, dass bei verschiedenen Concentrationen die in gleichen Zeiten diffundirte Menge der Concentration annähernd proportional ist, wird man annehmen müssen, dass eine gewisse Menge des diffundirenden Stoffes als Reiz wirkt.

Mitunter findet man nun die Angabe, dass die Zeit, welche vom Beginn der Reizung bis zum Eintritt des Reflexes vergeht, durch Summation des Reizes im Nervenapparat bedingt sei. Betrachten wir daraufhin die obigen Versuche: Wendet man eine bestimmte



Concentration der Säure an, so wird in einer gewissen Zeit die Säuremenge in den Fuss diffundiert sein, die den Reflex auslöst. Wendet man nun eine höhere Concentration an, so wird dieselbe Säuremenge entsprechend schneller in den Fuss hineindiffundieren, und wir sahen in entsprechend kürzerer Zeit den Reiz eintreten. Nun ist aber bei der höheren Concentration die Säuremenge im Fuss schneller angewachsen als bei der geringeren. Wenn es sich aber um eine Summation des Reizes handelte, so müsste wohl von dem schneller sich im Fuss vermehrenden Reizmittel eine geringere Menge genügen, um den Reflex auszulösen (Stirling), oder mit anderen Worten: Das Product aus Concentration  $\times$  Reflexzeit müsste bei steigenden Concentrationen geringer werden. Davon ist aber in den gegebenen Zahlen nichts zu sehen, so dass der Einfluss der Summation gegenüber dem der Diffusion zum mindesten stark in den Hintergrund tritt.

### Reizung mit verschiedenen Säuren.

Die nächsten Versuche sind mit verschiedenen Säuren von derselben Concentration ausgeführt. Dabei wurde gefunden:

Zeit des Versuches h /		Säure in tausendstel N		Reflexzeit in Sekunden	Zeit des Versuches h /		Säure in tausendstel N		Reflexzeit in Sekunden
11	15	HCl	20	9,3	3	20	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	44,0
11	27	HCl	20	8,2	3	40	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	29,4
11	35	HCl	20	14,0	4	0	HCl	20	6,0
11	37	HCl	20	14,1	4	8	NO <sub>3</sub> H	20	12,2
12	12	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	52,5	5	16	NO <sub>3</sub> H	20	14,2
1	01	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	60,4	5	37	NO <sub>3</sub> H	20	15,1
2	00	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	58,2	5	50	HCl	20	10,3
2	20	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	62,0	6	12	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	56,2
2	38	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	31,4	7	3	C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	20	58,3

### Zusammenfassung:

Reizmittel (Concentration in tausendstel N)	Reflexzeit in Sekunden								Mittel
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 20		52,5	60,4	58,2					57,0
HCl 20	9,3	8,2	14,0	14,1	6,0	10,3			10,3
C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub> 20	62,0	31,4	44,0	29,4	56,2	58,4			46,9
NO <sub>3</sub> H 20	12,2	14,2	15,1						13,8

Die Ergebnisse bei der Reizung mit verschiedenen Contractionen derselben Säure legen die Vermuthung nahe, dass auch hier die Diffusionsgeschwindigkeit eine Rolle spielt. Nach einigen Erfahrungen, die man bereits gemacht hat, und die sich leicht mehreren könnten, dürften die Diffusionsgeschwindigkeiten durch Membranen relativ vergleichbar sein (wenigstens bei Stoffen ähnlicher chemischer Constitution) mit den Diffusionscoefficienten, welche für Lösungen und reines Wasser gelten, und die sich auch nach der Theorie von Nernst berechnen lassen. Vergleicht man in unserem Falle die Diffusionscoefficienten mit den Reflexzeiten, so erhält man folgende Werthe:

Säure in tausendstel N	Diffusions- coefficient <sup>1)</sup>	Reflexzeit in Sekunden	Product aus Diffusionscoefficient × Reflexzeit
HCl 20	1,85	10,3	19,1
NO <sub>3</sub> H 20	1,77	13,8	24,4
C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub> 20	0,81	46,9	38,0
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 20	1,14	57,0	65,0

Die Zahlen der IV. Columnne weichen nun recht weit von einander ab, und zwar sind die Reflexzeiten der Oxalsäure und der Schwefelsäure bedeutend länger als die der beiden anderen Säuren. Die Erklärung hierfür könnte vielleicht darin liegen, dass Oxalsäure und Schwefelsäure zweiwerthige Säuren sind, eine Normallösung also nur halb so viel Mol enthält als eine Normallösung der Salpetersäure und Salzsäure. Bei einer den beiden letzteren Säuren äquimolecularen Lösung würden nach den Untersuchungen über die Reizung mit derselben Säure in verschiedenen Concentrationen die Reflexzeiten der Oxalsäure und Schwefelsäure nur die Hälfte der angegebenen Zeiten betragen, mithin das Product aus Diffusionscoefficient und Reflexzeit nur ein halb so grosses sein. Also ergibt sich:

Säure in tausendstel N	Diffusions- coefficient	Reflexzeit in Sekunden	Product aus Diffusionscoefficient × Reflexzeit
HCl 20	1,85	10,3	19,1
NO <sub>3</sub> H 20	1,77	13,8	24,4
C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>2</sub> 40	0,81	22,5	19,0
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 40	1,14	28,5	32,5

1) Die Diffusionscoefficienten sind zum Theil den Tabellen von Landolt und Börnstein nach den Versuchen von Scheffer und Schuhmeister entnommen, und zwar für die Temperatur von 8—9° C., zum Theil der „Theoretischen Chemie“ von Nernst.

Hieraus folgt für die Reizung mit verschiedenen Säuren:

1. Die Reflexzeit bei Reizung mit verschiedenen Säuren der gleichen Concentration steht wahrscheinlich in Beziehung zu der Diffusionsgeschwindigkeit der betreffenden Säure.

2. Annähernd gleiche Reize werden durch äquimoleculare Säuremengen hervorgerufen, nicht durch äquivalente Säuremengen.

3. Das negative Ion der Säure hat wahrscheinlich nur eine geringe Fähigkeit, den Nervenendapparat zu reizen.

4. Die vier geprüften Säuren ordnen sich in Bezug auf die Giftigkeit äquimolecularer Lösungen, mit der am stärksten reizenden begonnen, in der Reihe:

Oxalsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure.

5. Die Giftigkeitsreihe für äquivalente Säuren ist wiederum mit der stärksten begonnen:

Salzsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Schwefelsäure.

Grüzner hat Untersuchungen angestellt über die Erzeugung von Schmerz durch Chemikalien, indem er dieselben in kleine Hautwunden brachte. Er kam dabei zu einer anderen Reihe, wenn er die äquimolecularen Säuren nach ihrer Reizwirkung ordnete, und zwar bei der in äquimolecularen Mengen am stärksten wirkenden begonnen:

Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure.

Nahm er jedoch äquivalente Mengen, so fand er:

Salpetersäure, Salzsäure, Oxalsäure, Schwefelsäure.

Äquivalente Mengen gaben bei meinen Versuchen:

Salzsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Schwefelsäure.

Bedenkt man, dass sowohl bei Grüzner als auch bei meinen Daten die Werthe für Salpetersäure und Salzsäure dicht bei einander lagen, so wird man der Verschiedenheit in der Reihenfolge wohl kaum Bedeutung zumessen. Die Unterschiede in der Reihe Grüzner's und meiner Reihe haben ihren Grund vielleicht auch darin, dass Grüzner die verletzten Nerven und Nervenendapparate reizte.

Der Avidität nach folgen die Säuren auf einander (nach Lothar Meyer „Grundzüge der theoretischen Chemie“):

Salpetersäure	Salzsäure	Schwefelsäure	Oxalsäure
100	98	83	26.

## Einfluss der Dissociation.

Die nächste Frage war: Wie verhalten sich der Dissociationsgrad und die Reflexzeiten? Die starken Säuren sind in den Verdünnungen, die angewandt werden müssen, um noch einen Unterschied in den Reflexzeiten beobachten zu können, als sehr weitgehend dissociirt zu betrachten, so dass man nur die Concentrationen vergleichen darf. Die Essigsäure verhält sich zwar anders, aber sie verändert die Haut und dadurch die Reflexzeiten so stark, dass sie sich nicht als geeignet erwies, um mit ihr die nöthige Zahl von Versuchen anzustellen. Daher verzichtete ich darauf, durch eine Versuchsreihe mit einer Säure in verschiedenen Concentrationen zum Ziel zu gelangen, und suchte durch Salzzusatz zu einer geprüften Säurelösung die Dissociation zurückzudrängen. Der Frosch wurde abwechselnd gereizt mit 0,4 % essigsaurem Natrium, 0,4 % Essigsäure, 0,4 % essigsaurem Natrium in 0,4 % Essigsäure gelöst:

Reizmittel in Procenten	Reflexzeit in Secunden
Essigsaures Natrium 0,4 % . . . . .	reagirt nicht
Essigsaures Natrium 0,4 % . . . . .	78,0
Essigsäure 0,4 % . . . . .	2,6
Essigsäure 0,4 % . . . . .	3,6
Essigsäure 0,4 % . . . . .	2,6
Mittel 2,9	
0,4 % essigsauren Natriums in 0,4 % Essigsäure	20,3
0,4 % essigsauren Natriums in 0,4 % Essigsäure	35,0
0,4 % essigsauren Natriums in 0,4 % Essigsäure	34,0
Mittel 29,8	

Man sieht aus diesen Zahlen, dass die Reflexzeit auf Essigsäure-reiz durch Salzzusatz von 2,9 auf 29,8 Secunden erhöht wurde. Dass essigsaures Natrium als solches eine Herabsetzung der Erregbarkeit bedingt, ist unwahrscheinlich. Später wird gezeigt werden, dass die Salze zwar als Reize wirken, aber in den angewandten Verdünnungen kaum noch einen Einfluss ausüben. Auch darauf, dass der Frosch auf die zweite Reizung mit essigsaurem Natrium, die ziemlich unmittelbar auf eine Reizung mit Essigsäure folgte, überhaupt reagierte, wird später eingegangen werden. Wenn hier essigsaures Natrium in Betracht käme, so könnte es höchstens die Reflexzeit noch verkürzt haben, da sich Salz- und Säure-Reiz addiren, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht:

Reizmittel	Reflexzeit in Sekunden
ClNa 1 normal . . . . .	70,8
ClNa 1 normal . . . . .	62,2
Mittel 66,5	
HCl 0,02 normal . . . . .	19,9
HCl 0,02 normal . . . . .	27,4
HCl 0,02 normal . . . . .	25,0
Mittel 24,1	
ClNa 1 normal in HCl 0,02 normal gelöst . . .	11,8
ClNa 1 normal in HCl 0,02 normal gelöst . . .	8,5
Mittel 10,1	

Mithin hat die Reflexzeit sich durch Addition beider Reize etwa auf die Hälfte verkürzt.

In dem oben angegebenen Falle kann also nur die Zurückdrängung der Dissociation durch Salzzusatz die Verlängerung der Reflexzeit bewirkt haben, und zwar war die Verminderung des Reizes durch Zurückdrängen der Dissociation wesentlich grösser als die Vermehrung des Reizes durch das Hinzukommen des Salzes.

### Wirkung von Salzen.

Um mit Neutralsalzen einen Reflex zu erzielen, bedarf es — wie zu erwarten — bedeutend höherer Concentrationen. Bei Säuren genügten 0,02 Normallösungen, bei Salzen muss man Normallösungen und höhere Concentrationen anwenden:

Lösung	Reflexzeit in Sekunden
HCl 0,02 normal . . . . .	25,6
HCl 0,02 normal . . . . .	22,5
ClNa 1 normal . . . . .	36,5
ClNa 1 normal . . . . .	35,0

Etwas Aehnliches findet sich bekanntlich auch bei dem Geschmack: Salzsäure schmeckt noch sauer in einer Verdünnung, in der Kochsalz ganz geschmacklos ist. Der Diffusionscoefficient der Salzsäure ist etwa doppelt so gross als der des Kochsalzes; diese Beziehung allein kann demnach die stärkere Reizwirkung der Salz-

säure nicht erklären. Es ist wohl auch sehr wahrscheinlich, dass zwar die Zeiten bis zum Reflex mit Diffusionsprocessen in erster Linie in Zusammenhang stehen (wenn man Stoffe von ähnlicher chemischer Constitution vergleicht), der Reflex selbst aber dürfte bei Säuren im Wesentlichen durch chemische Processe in der Umgebung des Nervenendapparates oder in diesem selbst ausgelöst werden; denn die durch das Hineindiffundiren der Säure in den Fuss in demselben bewirkten Druckunterschiede dürften kaum zur Ausübung eines Reizes genügen, zumal der stetige Strom der Parenchymflüssigkeit dauernd die Druckunterschiede mindert.

Anders bei Salzen. Hier haben wir es mit höheren Concentrationen zu thun; gewiss konnte da dem osmotischen Druck die Rolle eines Reizes gelegentlich zufallen. Auch folgende Erscheinung führt darauf, bei Reizung mit Salzlösungen in Druckunterschieden die Ursache des Reizes zu suchen. Wenn der Frosch nach Säurereizung mit Leitungswasser gewaschen wurde, kam die Extremität sofort zur Ruhe. Bei Salzreizen dagegen ist die Reaction auf das Eintauchen in das Salz selbst wesentlich träger als auf Säurereize; bringt man dann aber die Pfote in Leitungswasser, so macht sie heftige Abwehrbewegungen. Auch Grünzner beobachtet nach Salzreiz einer Hautwunde beim Nachspülen mit Wasser heftigen Schmerz.

Ist es nun die Spannungszunahme oder die Spannungsabnahme in den Geweben, die als Reiz wirkt? Um dies zu untersuchen, bestimmte ich das Volumen mehrerer Frösche und legte sie zum Theil in Salzlösungen, zum Theil in destillirtes Wasser. Die Resultate waren Folgende:

## I. Frosch 13.

Zeit der Messung	Vol. ccm	Bemerkungen
15. Dec. 1903 5 h p. m.	37,5	Wird nun in ca. 15% ClNa gelegt
6 h 30' p. m.	25	
8 h 19' p. m.	24	Die Haut wird stark geröthet
9 h 10' p. m.	20	
16. Dec. 1903 9 h 50' a. m.	17	Abwaschung des Frosches, Trocknung, Einlegen in destillirtes Wasser
12 h 30' p. m.	24	
4 h 15' p. m.	26	Die Haut wird wieder blass
8 h 10' p. m.	27	
17. Dec. 1903 12 h 8' p. m.	34	
18. Dec. 1903 3 h p. m.	35	Neues destillirtes Wasser, das bisher benutzte gibt auf AgNO <sub>3</sub> -Zusatz starken weissen Niederschlag
19. Dec. 1903 10 h a. m.	35	

Das in den Frosch hineindiffundirte Kochsalz übt also durch die Haut deutlich einen osmotischen Druck aus. (Sein anfängliches Volumen erreicht natürlich der Frosch nicht wieder.)

## II.

## Frosch 14.

Zeit der Messung	Volumen ccm	Bemerkungen
15. Dec. 1903 5 h 10' p. m.	30	Wird in destillirtes Wasser gelegt
6 h 40' p. m.	30	
8 h 20' p. m.	31,5	Reagirt noch auf mechan. Reiz
9 h 18' p. m.	33	Reagirt nicht mehr
16. Dec. 1903 9 h 45' p. m.	37	Das destillirte Wasser gibt jetzt mit $\text{AgNO}_3$ eine weisse Trübung

III. Paul Bert wies nach, dass Frösche in Meerwasser leben können, aber  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{8}$  ihres Körpergewichtes verlieren.

Aus diesen Resultaten, die ja vorausszusehen waren, folgt, dass beim Eintauchen der Extremität in eine Salzlösung von höherer Concentration als die Gewebsflüssigkeit der Haut Wasser entzogen wird; dies wirkt wahrscheinlich als Reiz, allerdings als ziemlich schwacher Reiz. Kommt nun die Pfote in Leitungswasser, so strömt die verlorene Flüssigkeit lebhaft wieder zu, und diese Ausdehnung der Gewebe scheint den lebhafteren Reflex zu bedingen.

Wenn man aber annimmt, dass bei der Reizung mit Salzen die Diffusionsprocesse eine so wesentliche Rolle spielen, so könnte man glauben, dass die Reflexzeiten noch genauer als bei Säurereizung den Concentrationen umgekehrt proportional seien. In Wirklichkeit ist dies aber nicht der Fall, vielmehr finden wir, dass bei höheren Concentrationen das Product aus Concentration und Reflexzeit geringer ist als bei niedrigen Concentrationen:

## Frosch 15.

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Product
$\text{ClNa}$ 0,33 normal. . . . .	$\infty$	$\infty$
$\text{ClNa}$ 0,66 normal. . . . .	80,0	
$\text{ClNa}$ 0,66 normal. . . . .	80,0	
Mittel	80,0	52,8
$\text{ClNa}$ 1 normal. . . . .	41,0	41,0
$\text{ClNa}$ 2 normal. . . . .	14,4	28,8

Frosch 15 am anderen Tag:

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Product
ClNa 0,66 normal. . . . .	$\infty$	$\infty$
ClNa 1 normal. . . . .	65,8	
ClNa 1 normal. . . . .	71,2	
	Mittel 68,5	68,5
ClNa 1,5 normal. . . . .	24,7	
ClNa 1,5 normal. . . . .	28,1	
	Mittel 26,4	39,6
ClNa 2 normal. . . . .	20,0	
ClNa 2 normal. . . . .	18,4	
	Mittel 19,2	38,4

Wird eine höhere Salzconcentration angewandt, so diffundirt das Wasser schneller aus der Haut als bei niederer Concentration. Nach der Lehre von der Summation der Reize ist aber für schneller auf einander folgende Reize eine geringere Reizmenge nöthig, um denselben Effect hervorzurufen als bei langsam auf einander folgenden; also müsste, um den gleichen Reiz auszuüben, in unserem Fall eine geringere Wassermenge hindusdiffundiren, wenn sie schnell hindusdiffundirt, eine grössere, wenn die Diffusion langsamer vor sich geht. Es würden daher die Reflexzeiten schneller abnehmen, als die Concentrationen zunehmen, also bei höherer Concentration das Product aus Concentration und Reflexzeit kleiner werden. Da dies in der That der Fall ist, so scheint bei Reizung mit Salzen, die gewissermaassen als mechanische Reize nach Obigem aufgefasst werden können, im Gegensatz zu Säurereizen die Summation der Reize die Dauer der Reflexzeiten nicht unwesentlich zu beeinflussen.

Wenn es aus dem bisher Gesagten wahrscheinlich ist, dass die Druckunterschiede in den Geweben bei Reizung mit Salzen ausschlaggebend sind, so kommen doch sicherlich auch chemische Reize in Betracht, denn es diffundirt nicht nur Wasser aus dem Fuss heraus, sondern es diffundiren auch Salze hinein. Bei Untersuchung verschiedener Natriumsalze erhielt ich die folgenden Resultate:



Reizmittel	Reflexzeit in Secunden
ClNa 1 normal . . . . .	30,6
ClNa 1 normal . . . . .	27,1
Mittel 28,8	
NO <sub>3</sub> Na 1 normal . . . . .	23,3
NO <sub>3</sub> Na 1 normal . . . . .	22,5
Mittel 22,9	
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Na 1 normal . . . . .	115,4
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Na 1 normal . . . . .	106,8
Mittel 111,1	

Nimmt man nun an, dass die in die Pfote hineindiffundierten Salzmen- gen, resp. die hinausdiffundierten Wassermengen bei gleichen Concentrationen proportional sind den Producten aus den Diffusionscoefficienten und den Zeiten, welche die Salze einwirkten, so erhält man:

Salz	Einwirkungs- zeit	Diffusions- coefficient	Product
ClNa . . . . .	28,8	1,19	34,3
NO <sub>3</sub> Na . . . . .	22,9	1,15	26,3
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Na . . . . .	111,1	0,86	95,5

Nach dem Giftigkeitsgrad werden also die drei Salze, beim stärksten begonnen, auf einander folgen:



Dafür, dass auch das positive Ion einen Einfluss auf die Reiz- stärke hat, sei nur ein Beispiel angeführt:

## Frosch 21.

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Diffusions- coefficient	Product
ClNa 1 normal . . . . .	65,8	0,84	—
ClNa 1 normal . . . . .	71,5	—	—
Mittel 68,5		—	57,5
ClK 1 normal . . . . .	10,5	1,1	11,6

**Frosch 22.**

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Diffusions- coëfficient	Product
ClNa 1 normal . . . . .	42,7	—	—
ClNa 1 normal . . . . .	56,5	—	—
ClNa 1 normal . . . . .	51,0	—	—
Mittel	50,1	0,84	42,1
KCl 1 normal . . . . .	8,7	—	—
KCl 1 normal . . . . .	8,6	—	—
Mittel	8,6	1,1	9,5

Frosch 21 und Frosch 22 unterscheiden sich also dadurch von einander, dass Frosch 21 bei Reizung mit demselben Salz in der gleichen Concentration langsamer reagirt als Frosch 22 (derartige individuelle Verschiedenheiten zeigten sich auch bei den anderen Versuchen), beide sind sich aber darin gleich, dass das Product aus der Reflexzeit und den Diffusionscoëfficienten für ClNa ca. 4—5 Mal so gross ist als für KCl:

$$\text{Frosch 21: } 57,5 : 11,6 = 4,9$$

$$\text{Frosch 22: } 42,1 : 9,5 = 4,4.$$

Dies Resultat stimmt mit der durch viele Versuche erwiesenen Thatsache überein, dass die Kaliumsalze in den Gewebsflüssigkeiten giftiger sind als die Natriumsalze, eine Thatsache, die auch Grützner bestätigen konnte, indem KCl, in eine Hautwunde gebracht, viel heftigere Schmerzen hervorrief als ClNa.

**Kurz auf einander folgende Reize.**

Als die ersten in den obigen Tabellen nicht angegebenen Versuche mit Reizung durch Säuren angestellt wurden, fiel auf, dass bei derselben Säure in derselben Concentration verschiedene Reflexzeiten gefunden wurden, und zwar pflegten die Reflexzeiten mit der Zahl der Reizungen anzuwachsen. Wartete man aber zwischen je zwei Versuchen 10—15 Minuten, so bekam man annähernd constante Reflexzeiten, wie aus den angeführten Zahlen hervorgeht. Ich stellte daraufhin Versuche derart an, dass ein Frosch mit Säure gereizt, sobald die Reaction eintrat, mit Leitungswasser abgespült, mit Filtrirpapier getrocknet und dann die Reizung sogleich wiederholt wurde (die Waschung und Trocknung dauerte ca. 40 Secunden).

Im Folgenden gebe ich einige Resultate dieser Untersuchungen:

**Frosch 1.**

Mit HCl 0,01 normal schnell nach einander gereizt. Zeit in Sekunden.

I. Reizung	II. Reizung	III. Reizung	IV. Reizung	Folgende Pausen
4,4	12,8	120,0	reagirt nicht mehr	2 Stunden Pause
6,6	10,3	24,1	reagirt nicht mehr	5 Stunden Pause
5,5	23,0	172,4	reagirt nicht mehr	20 Stunden Pause
5,3	12,0	70,0	reagirt nicht mehr	

Am folgenden Tage gab derselbe Frosch bei Reizung mit HCl 0,0225 norm. folgende Werthe (Reflexzeiten in Sekunden):

2,7	4,4	5,6	6,4	6,7	7,5	9,7	10,3	10,5	12,5	13,7
20,1	19,8	22,2	26,4	25,2	32,2	36,9	32,7	41,2	36,8	
34,9	49,1	43,7	26,1	30,5	28,7	32,0	41,0	42,9	43,9	
46,7	33,5	46,4	26,1	35,4	42,6	43,0	49,2	46,0	56,3	
61,0	64,8	49,0	62,0	60,7	68,6	78,5	74,9	65,8	83,0	
60,8	84,5	u. s. w.								

Die Zahlen zeigen ein ziemlich regelmässiges Ansteigen, dann ein Zurückgehen, aber nicht bis zur Anfangszahl, um dann höher als das vorhergehende Mal anzusteigen.

Frosch 2, schnell nach einander gereizt, gab mit derselben Concentration HCl 0,0225 norm. (Reflexzeit in Sekunden):

7,7 10,1 14,8 16,9 19,9 21,9 23,8 23,9 34,6 47,0 ∞.

Ob der schnelle Anstieg der Zahlen bei Reizung mit HCl 0,01 N, der langsame Anstieg bei Reizung mit HCl 0,0225 N von der Verschiedenheit in den Concentrationen abhängt, wurde nicht genauer untersucht; ebensowenig wurde der Einfluss verschiedener Säuren auf das Ansteigen der Reflexzeiten untersucht. Vielmehr legte ich mir die Frage vor: Handelt es sich hier um einen Process in der Haut oder im Nervenapparat?

Zunächst denkt man bei Säurereizen an die adstringirende Wirkung, welche Säuren auf thierische Häute ausüben, die in einer oberflächlichen Verdichtung des Gewebes durch chemische Vorgänge besteht (Schmiedeberg, Harnack), und es ist denkbar, dass diese die Permeabilität der Haut herabsetzt. Um dies zu prüfen, wurde ein Frosch ca. 10 Minuten in 0,9 %ige Salzsäure,

dann in Kochsalzlösung von 15 % gelegt und sein Volumen zu verschiedenen Zeiten bestimmt (das Rückenmark war bei diesem Versuch zerstört, da das Untertauchen in so starke Säuren und Salze als sehr heftiger Reiz wirkt):

Zeit der Messung	Volumen des Frosches ccm	Bemerkungen
16. Dec. 1908 11 <sup>h</sup> a. m.	13	Der Frosch wird von 0,9%iger Salzsäure in 15%ige Kochsalzlösung gelegt, in der er während des ganzen Versuches bleibt.
12 <sup>h</sup> 30' p. m.	12	
4 <sup>h</sup> 15' p. m.	11	
8 <sup>h</sup> 15' p. m.	11,5	
17. Dec. 1908 12 <sup>h</sup> 12' p. m.	12,5	
18. Dec. 1908 5 <sup>h</sup> 40' p. m.	12	
18. Dec. 1908 9 <sup>h</sup> 30' p. m.	12,5	

Ich gebe zum Vergleich noch ein Mal die Zahlen, die gefunden wurden, wenn der Frosch ohne vorherige Säurebehandlung in 15 %iger Kochsalzlösung lag (sie stammen von einem anderen Frosch):

Zeit der Messung	Volumen des Frosches ccm	Bemerkungen
15. Dec. 1908 5 <sup>h</sup> p. m.	37,5	Der Frosch wird in 15%ige Kochsalzlösung gelegt.
6 <sup>h</sup> 30' p. m.	25	
8 <sup>h</sup> 19' p. m.	24	
9 <sup>h</sup> 10' p. m.	20	
16. Dec. 1908 9 <sup>h</sup> 50' p. m.	17	

Man sieht, dass der Unterschied in der Volumsabnahme in beiden Fällen ganz bedeutend ist. Allerdings wurden bei den Reizungen mit Säuren viel geringere Concentrationen und kürzere Zeiten angewandt, doch darf man wohl annehmen, dass sich dann die Verhältnisse auch ähnlich gestalten. In dem letzten Versuch konnten so kleine Concentrationen und Zeiten nicht angewandt werden, weil dann, wie oben erwähnt, die Haut sich in 10—15 Minuten erholt, in einer so kurzen Zeit aber ein Unterschied in der Volumsabnahme wohl schwer zu constatiren ist.

Hieraus scheint mir zu folgen, dass bei Einwirkung verdünnter Säuren auf thierische Häute die Permeabilität der obersten Schicht herabgesetzt wird, dass aber, wenn die Säure schwach und ihre Ein-

wirkung kurz ist, sich bald die normalen Verhältnisse wiederherstellen.

Wenn die Annahme richtig ist, dass die Verlängerung der Reflexzeiten bei Säurereizen von der adstringirenden Wirkung der Säuren und nicht von der Ermüdung des Nervenapparates abhängt, so dürfte eine solche Verlängerung der Reflexzeit bei Reizung mit Stoffen, die nicht adstringierend wirken, nicht zu constatiren sein. Um diesen Schluss zu prüfen, wurden Versuche mit Salzen und Alkalien gemacht:

Frosch 14 wird schnell nach einander mit  $\text{ClNa}$  1 norm. gereizt (Reflexzeit in Secunden):

120 58 25 24 24 21,5 19 19 16 23 14 27 14  
27 18 u. s. w.

Aehnliche Werthe fand ich bei Wiederholung desselben Versuches an anderen Fröschen.

Die Alkalien verhalten sich ebenso:

Frosch 8 wird schnell nach einander mit  $\text{NaOH}$  0,04 norm. gereizt (Reflexzeit in Secunden):

19 10 11 12 11 10 9 10 11 u. s. w.

Frosch 9 wird schnell nach einander mit  $\text{NaOH}$  0,033 norm. gereizt (Reflexzeit in Secunden):

7 4 3 3 1 3 3 2 u. s. w.

Es geht aus diesen Versuchsreihen hervor, dass bei dieser Versuchsanordnung, wenn überhaupt eine Ermüdung des Nervenapparates eintritt, diese doch gegen andere Erscheinungen so zurücktritt, dass sie während einer Versuchsreihe nicht nachweisbar ist. In der That kommt eine Ermüdung auch bei Salzreizen zu Stande. Doch war diese erst nachzuweisen, wenn ich während eines ganzen Tages an einem Frosch gearbeitet hatte. In diesem Falle stiegen die Werthe der Reflexzeiten allerdings um ein Geringes an, um am anderen Tage wieder zu den anfänglichen Werthen zurückzukehren.

An diesen Versuchsreihen fällt noch Eines auf: Die Zahlen bleiben nicht constant, sondern es tritt sogar eine Verkürzung der Reflexzeit nach den ersten Versuchen ein. Ich habe untersucht, ob auch ein vorangegangener Säurereiz die Reizbarkeit für Salze erhöht, ein vorausgegangener Salzreiz die Reizbarkeit für Säuren erhöht, ob beides Vorhergehende der Fall ist, wenn die negativen Ionen der Säure und des Salzes verschieden sind.

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Pause nach dieser Reizung in Minuten
ClNa 1 normal . . . . .	36,4	10
ClNa 1 normal . . . . .	35,0	15
HCl 0,02 normal . . . . .	25,6	40
HCl 0,02 normal . . . . .	22,6	15
ClNa 1 normal . . . . .	25,0	2
HCl 0,02 normal . . . . .	20,0	2
ClNa 1 normal . . . . .	10,0	2
HCl 0,02 normal . . . . .	17,5	50
ClNa 1 normal . . . . .	35,0	3
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,04 normal . . . . .	9,1	15
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,04 normal . . . . .	29,1	Versuch abgebr.

Diese Reihe zeigt, dass im Anfang (bei 10—15 Minuten Pause) die Reflexzeiten bei gleichen Reizmitteln ziemlich constant bleiben. Dann steigt bei kurzen Pausen und abwechselnder Reizung mit Salz und Säure die Erregbarkeit, und zwar für Kochsalz schneller als für Salzsäure. Die folgende Zahl zeigt, dass der Frosch sich nicht wesentlich verändert hat, sondern nach einer Ruhezeit dieselbe Reflexzeit wie anfangs zeigt. Endlich folgt ein Beispiel dafür, dass Kochsalz auch für Schwefelsäure die Erregbarkeit erhöht.

Die gleichen Resultate zeigen folgende Versuche:

Reizmittel	Reflexzeit in Secunden	Pause nach dieser Reizung in Minuten
ClNa 1 normal . . . . .	150,0	80
HCl 0,02 normal . . . . .	10,9	1
ClNa 1 normal . . . . .	21,8	Versuch abgebr.
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Na 1 normal . . . . .	167	20
ClNa 1 normal . . . . .	40	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Na 1 normal . . . . .	80	Versuch abgebr.

Also erhöht jeder vorangehende Salz- oder Säurereiz die Erregbarkeit für jeden folgenden Salz- oder Säurereiz, ausgenommen sind nur die unmittelbar auf einander folgenden Säurereize, da hier die erwähnte adstringirende Wirkung der Säuren zur Geltung kommt.

Es liegt nahe, die Erklärung für diese Erscheinungen in einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenendapparate zu suchen. Man wird an den von Bubnoff und Heidenhain für die Hirnrindenreizung aufgestellten Satz erinnert: „Jeder vorangehende Reiz hinterlässt eine Nachwirkung, welche die Wirkung des darauffolgenden steigert.“

Aber auch an physikalisch-chemische Vorgänge kann man denken. Man kann sich vorstellen, dass ein Gewebe, das durch einen Salzreiz Wasser verloren, bei unmittelbar folgendem Salzreiz dieses Wasser noch nicht wieder ersetzt hat, so dass ein geringerer Wasserverlust genügt, um das zur Reizung nöthige Deficit herzustellen. Man kann sich vorstellen, dass ein Gewebe, welches Wasser verloren hat, bei folgendem Säurereiz diese Flüssigkeit begieriger aufsaugt als vor dem Wasserverlust. Vielleicht kann man aber auch in Betracht ziehen, dass, „wenn jenseits der Membran auch Anionen existiren, die die Membran durchsetzen können, dann durch gleichwerthigen Austausch eine Ionenverschiebung möglich“ wäre (Höber). Bei vorangegangener Reizung sind ja auch innerhalb des Fusses Anionen und Kationen der vorher angewendeten Substanz.

Bei der Beschreibung der Versuchsanordnung wurde gesagt, dass sich die Erregbarkeit der Thiere während der Versuchsdauer relativ wenig geändert habe, es wurde des Oefteren eine Erhöhung der Erregbarkeit gefunden:

#### Frosch 1.

Mit HCl 0,05 normal gereizt:

Zeit der Reizung	Reflexzeit in Secunden
18. Nov. 1908	keine Reaction
19. Nov. 1908 12 h a. m.	60
2 h p. m.	23
23. Nov. 1908 12 h a. m.	14,7

#### Frosch 2.

Mit HCl 0,0225 normal gereizt:

Zeit der Reizung	Reflexzeit in Secunden
18. Nov. 1908 12 h a. m.	6,0
11 h 10' p. m.	5,3
19. Nov. 1908 10 h a. m.	2,0

Aehnliches beobachtete ich an anderen Fröschen.

Bei den Fröschen, die länger benutzt waren, löste sich eine schleierfeine Hautmembran ab und flottirte um die Pfote in der Flüssigkeit. Bei einem Frosch, bei dem die Membran dem Fuss

noch dicht anlag, entfernte ich sie und beobachtete sofort eine Verkürzung der Reflexzeit:

Reizmittel	Reflexzeit in Sekunden	Pause in Minuten	Bemerkung
NO <sub>3</sub> H 0,02 normal . . .	8,8	12	Entfernung der Membran
NO <sub>3</sub> H 0,02 normal . . .	3,0	15	
NO <sub>3</sub> H 0,02 normal . . .	3,9	—	

Es ist leicht zu verstehen, dass bei einer solchen Verdünnung der Haut das Reizmittel schneller zu den empfindlichen Apparaten kommt. Eine Vernachlässigung dieser leicht zu übersehenden Membranen kann natürlich eine Fehlerquelle werden. Darum soll hier noch einmal betont sein, dass nur solche Werthe hier verglichen werden, welche dadurch als vergleichbar erwiesen wurden, dass die unveränderte Erregbarkeit des Versuchsthieres öfters festgestellt wurde.

Im Interesse der Uebersichtlichkeit mögen die Ergebnisse noch ein Mal kurz zusammengefasst werden:

1. Bei Reizen mit Säuren ist die Reflexzeit in erster Linie eine Function des Diffusionsprocesses.

2. Die Reflexzeiten bei Reizung mit verschiedenen Säuren der gleichen Concentration stehen wahrscheinlich in Beziehung mit den Diffusionscoëfficienten der betreffenden Säuren.

3. Annähernd gleiche Reize werden durch äquimoleculare Säuremengen hervorgerufen, nicht durch äquivalente Säuremengen.

4. Das negative Ion äquimolecularer Säuren hat auf ihre Fähigkeit, den Nervenendapparat zu reizen, nicht sehr bedeutenden Einfluss.

5. Die Giftigkeitsreihe äquivalenter Säuren ist — bei der stärksten begonnen —



6. Verringerung der Dissociation bei gleichbleibender Concentration setzt die Reizwirkung herab.

7. Bei Reizung mit Salzen sind wesentlich höhere Concentrationen nöthig als bei Säurereizen, um denselben Effect zu erzielen.

8. Bei Reizung mit Salzen spielen wohl die Spannungsänderungen eine wesentliche Rolle.

9. Bei Reizung mit Salzen kommt vielleicht die Summation der Reize im Nervenapparat nicht unwesentlich in Betracht.



10. Wie schon aus der Vergleichbarkeit mit den Diffusions-coëfficienten (im Zusammenhang mit der Nernst'schen Theorie) folgt, ist die Natur der Ionen für die untersuchten Vorgänge von Bedeutung.

11. Bei Einwirkung von Säuren auf die Haut ändert sich die Durchlässigkeit derselben, doch wird bei kurzer Einwirkung und verdünnter Säure bald wieder der anfängliche Zustand erreicht.

12. Bei Reizung mit Salzen und Alkalien hinterlässt „jeder vorangehende Reiz eine Nachwirkung, welche die Wirkung des darauf folgenden steigert“; bei unmittelbar auf einander folgenden Säurereizen ist dies dagegen nicht ersichtlich.

13. Bei einer Mischung von einer Salz- und Säurelösung addiren sich die Reize.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Prof. Hensen für die Anregung und die Unterstützung, die er mir bei dieser Arbeit zu Theil werden liess, bestens zu danken. Auch Herrn Prof. Klein und Herrn Dr. R. O. Herzog möchte ich an dieser Stelle Dank sagen.

### L i t e r a t u r.

- 1) Bernstein, Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
- 2) Cohen, Vorträge für Aerzte über physikalische Chemie.
- 3) Grützner, Ueber die chemische Reizung sensibeler Nerven. Pflüger's Arch. Bd. 58.
- 4) Hermann, Handbuch der Physiologie.
- 5) Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.
- 6) Langelaan, Beiträge zur Physiologie des Reflexapparates. Engelmann's Arch. für Physiol. 1903 Supplement-Band.
- 7) Nernst, Theoretische Chemie.
- 8) Rollett, Beiträge zur Physiologie des Geruches, Geschmackes, der Hautsinne und der Sinne im Allgemeinen. Pflüger's Arch. Bd. 74.
- 9) Verworn, Allgemeine Physiologie.
- 10) v. Wayenburg, De beteekenis van reflectorische bewegingen voor de zintuigelijke waarneming in verband met de wetten van Weber en Fechner.
- 11) Wüllner, Lehrbuch der Experimentalphysik.

## Wirkung der Wärme auf das Froschherz nach Anlegung linearer Quer- und Längsquetschungen.

Vorläufige Mittheilung.

Von

**M. v. Vintschgau** in Innsbruck<sup>1)</sup>.

Die Herzbewegungen werden bekanntlich durch die Wärme beschleunigt, durch die Kälte verlangsamt, wenn die Temperatur eine obere oder untere Grenze erreicht, steht das Herz still.

Hierüber liegen zahlreiche Beobachtungen an warm- und kaltblütigen Thieren vor, auf welche erst in der ausführlichen Abhandlung eingegangen werden soll.

Von einigen Autoren wurde auch die Wirkung der Temperaturschwankungen auf einzelne, in geeigneter Weise isolirte Theile des Herzens graphisch untersucht, während diese von einer Nährflüssigkeit bespült waren.

Von solchen Beobachtungen seien hier angeführt diejenigen von Th. W. Engelmann (1897) über die vom Sinus getrennten Hohlvenen; von R. Tigerstedt und C. A. Strömberg (1888) über den isolirten Venensinus; von L. Luciani (1873), Kronecker (1874) und Rossbach (1875) über den mit einem grösseren oder kleineren Stücke der Vorhöfe verbundenen Ventrikel; von Marchand (1878) über den herausgeschnittenen ganzen Herzventrikel mit oder ohne Bulbus Aortae; von Th. W. Engelmann (1882) über den vollkommen isolirten Bulbus Aortae und schliesslich von Marchand (1878), O. Langendorff (1884) und G. N. Stewart (1891, 1892) über die abgeschnittene oder abgeklemmte Herzspitze.

---

1) Die Versuche wurden noch während Verfasser Vorstand des physiologischen Institutes war begonnen und konnten nachher durch die Freundlichkeit seines Nachfolgers Herrn Prof. O. Zoth fortgesetzt werden, wofür ihm auch an dieser Stelle der besondere Dank ausgedrückt wird.

Die mit diesen vielseitigen, an Froschherzen vorgenommenen Untersuchungen erzielten Ergebnisse können ebenfalls erst in der ausführlichen Abhandlung näher besprochen werden.

Es lag nun nahe, an schwach curaresirten Fröschen zu untersuchen, wie sich einzelne, durch geeignete lineare Quer- oder Längsquetschung von den übrigen Theilen physiologisch getrennte Abschnitte des Froschherzens bei erhaltenem Kreislaufe (vergl. meine Abhandl. 1899) gegen eine direct auf das Herz einwirkende Temperaturerhöhung verhalten.

Während des Versuches, der zuweilen auch zwei bis drei Tage dauerte, lag der Frosch auf einer mit feuchtem Filtrirpapier bedeckten Glasplatte; die ventrale Oberfläche wie auch die hinteren Extremitäten des Thieres wurden mit darauf gelegten, nassen Schwämmen feucht gehalten, das blossgelegte Herz zeitweilig, besonders während der Erwärmung mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung, befeuchtet. Es sei auch erwähnt, dass das Thier bei jeder etwas länger dauernden Versuchsunterbrechung in einer feuchten Kammer aufbewahrt wurde.

Als Wärmequelle diente eine, unter einem ziemlich breiten Metalltrichter (Schirm) befindliche, elektrische Glühlampe von angeblich 32 Kerzenstärke. Die Lampe konnte in verschiedene und bestimmte Entfernungen vom Herzen gebracht werden, wobei sich die Spitze der Birne, soweit als thunlich, senkrecht über dem Herzen befand.

Nahe dem Herzen, ohne dieses oder andere Froschtheile zu berühren, befand sich der äusserste Theil des länglichen Quecksilbergefässes eines in Zehntelgrade Celsius getheilten und horizontal gestellten Thermometers. Nicht versäumt wurde, während der Erwärmung sehr oft den Stand des Quecksilberfadens abzulesen, um den Gang der Temperaturerhöhung der das Herz umgebenden Luft zu erfahren.

Bei den meisten Versuchen konnten mehrere Beobachtungsreihen vorgenommen werden. Jede Reihe bestand aus drei Perioden, in welchen sehr häufig die Frequenz und der Rhythmus der interessirenden Herztheile ermittelt wurden. In der ersten Periode war die Temperatur der das Herz umgebenden Luft gleich der jeweiligen Zimmertemperatur, weil die elektrische Lampe und das Thermometer erst am Ende dieser Periode in die im Voraus bestimmte Lage gebracht wurden und während der nun folgenden zweiten Periode unverrückt

blieben. Nach Ablesung des Thermometers wurde bei Beginn einer Minute die Leitung zur elektrischen Lampe hergestellt, und hiermit begann die zweite, die Erwärmungsperiode. Am Schlusse dieser erfolgte am Ende einer Minute die letzte Ablesung des Thermometers, die Unterbrechung der elektrischen Leitung wie auch die Entfernung der Lampe und des Thermometers, worauf nun die dritte, die Abkühlungsperiode einsetzte, welche manchmal nur 20—50 Minuten, zuweilen aber auch stundenlang dauerte. Das Ende dieser bildete wieder die erste Periode einer neuen Beobachtungsreihe.

Es sei weiter erwähnt, dass die Erwärmungsperiode meist zwischen 11 und 18 Minuten dauerte, und die maximale, am Ende der Erwärmung beobachtete Temperatur der das Herz umgebenden Luft zwischen  $23,7^{\circ}$  und  $31,7^{\circ}$  C. schwankte, am häufigsten jedoch in der Mitte dieser beiden Extreme sich hielt.

Je nach der Lage der linearen Quer- und Längsquetschungen oder der Verbindung beider, sind die Versuche in sechs Gruppen eingetheilt.

Es wäre zu ausführlich, alle bei der Erwärmung und nachfolgenden Abkühlung aufgetretenen Veränderungen der Frequenz und des Rhythmus hier anzuführen, es genügt die wichtigsten hervorzuheben.

I. Lineare, quere Quetschung an den Vorhöfen, nahe der Sinusgrenze (I. Versuch nach Stannius).

Der oberhalb der Quetschung liegende Herztheil pulsirte regelmässig und erfuhr bei der Erwärmung eine Frequenzzunahme, bei der Abkühlung eine Frequenzabnahme. Der Rhythmus war stets regelmässig auch in jenen Fällen, in welchen der unterhalb der Quetschung liegende Herztheil einen unregelmässigen Rhythmus oder sogar Stillstand zeigte.

Der unterhalb der Quetschung liegende Herztheil führte bei gewöhnlicher Zimmertemperatur zwei bis neun Pulsschläge in der Minute und meist in gleichmässigem Rhythmus aus.

Bei der Erwärmung beobachtete man nun an diesem Theile:

- a) Frequenzzunahme mit gleichmässigem Rhythmus;
- b) Frequenzabnahme und am Ende der Erwärmung manchmal Stillstand;
- c) Gruppenweise auftretende Systolen.

Die sub b und c erwähnten Unregelmässigkeiten im Rhythmus dauerten auch im Beginne der Abkühlung fort, und manchmal ge-

sellten sich noch andere hinzu, schliesslich kehrten aber in allen drei Fällen Frequenz und Rhythmus zum selben Verhalten, das vor der Erwärmung beobachtet worden war, zurück.

II. Vorausgehende lineare quere Quetschung an den Vorhöfen nahe der Sinusgrenze mit nachfolgender querer Quetschung im Sulcus (II. Versuch nach Stannius).

Der zwischen diesen beiden Quetschungen liegende Vorhoftheil stand still oder führte nur in den allerseltensten Fällen eine spontane Systole aus. Der Stillstand dauerte auch bei der Erwärmung fort.

Die Berührung der Vorhöfe oder des Ventrikels rief eine Systole nur am berührten Theile hervor.

Am Ventrikel beobachtete man bei gewöhnlicher Zimmer-temperatur:

1. Seltene (3 bis 12 in einer Minute) aber in gleichmässigem Rhythmus sich folgende Systolen;
2. seltene Systolen in ungleichmässigem Rhythmus;
3. Gruppen, bestehend aus 2 bis 5, aber auch — sehr selten — aus 22 bis 26 Systolen.

Im ersten und zweiten Falle trat bei der Erwärmung Frequenz-zunahme, manchmal mit ungleichmässigem Rhythmus ein; war ein solcher schon vorher vorhanden, dauerte er in gleicher oder auch in etwas veränderter Form weiter und ging zuletzt mitunter auch in Stillstand über.

Bei diesen letzterwähnten Fällen erfuhren die vorhandenen Un-regelmässigkeiten auch im Beginne der Abkühlung keine Veränderung, nach und nach aber kehrten Rhythmus und Frequenz zum Zustand, der vor der Erwärmung bestanden hatte, zurück.

Im dritten Falle blieben zuweilen die Gruppen bestehen oder lösten sich anderenfalls bei der Erwärmung auf; stets aber trat eine Frequenzvermehrung ein.

Bei der nachfolgenden Abkühlung dauerten die Gruppen fort oder kehrten, wenn sie sich während der Erwärmung aufgelöst hatten, nicht wieder zurück; die Frequenz nahm ab.

III a. Totale, quere, lineare Quetschung am Ventrikel mit nachfolgendem Stillstand der Herzspitze.

III b. Lineare Längsquetschung am Ventrikel mit nachfolgendem Stillstand eines Seitentheiles (vgl. meine Abhandlungen 1899 S. 82 und 1891 S. 611).

Beide Versuchsreihen wurden selbstverständlich an verschiedenen Herzen vorgenommen.

Die Herzspitze, wie auch der seitlich abgeklemmte Ventrikelabschnitt, sei dies nun der rechte oder linke gewesen, blieben sowohl bei der Erwärmung wie auch bei der nachfolgenden Abkühlung stets ruhig.

Nach erfolgter querer Quetschung zeigten die Vorhöfe und der Basaltheil des Ventrikels, wie auch nach erfolgter Längsquetschung die ersteren und der fort pulsirende Ventrikelabschnitt in den allermeisten Fällen vor der Erwärmung eine regelmässige Schlagfolge, und wenn diese, was selten der Fall war, fehlte, bestanden die Unregelmässigkeiten — fast ausschliesslich am Ventrikelabschnitt — in einer kurzdauernden Verlangsamung, in einigen Fällen verbunden mit kurzdauernden Pausen.

In der Erwärmungsperiode trat Frequenzzunahme auf; während derselben sind jedoch, mag nun vorher ein regelmässiger Rhythmus bestanden haben oder auch Arrhythmie vorhanden gewesen sein, manche Unregelmässigkeiten beobachtet worden, wie bald rasches bald langsames Pulsiren, zuweilen Pausen mit oder ohne Frequenzabnahme, manchmal, gegen das Ende der Erwärmung, eine Verminderung der Frequenz ohne das Vorkommen von Pausen.

In letzterem Falle erfolgte bei der Abkühlung zuerst eine Zunahme der Frequenz, während in den anderen Fällen der unregelmässige Rhythmus für kurze Zeit fort dauerte, bis sich schliesslich die Frequenzabnahme einstellte.

IV. Lineare Längsquetschung am Ventrikel; ein Ventrikelabschnitt pulsirt nachher mit normaler Frequenz (A), der andere selten (B) (vgl. meine Abhandlungen 1899 S. 75 und 1901 S. 611).

A) Der Ventrikelabschnitt pulsirt nicht bloss mit normaler Frequenz, sondern auch meist mit regelmässigem Rhythmus.

In der Erwärmungsperiode erschien die Frequenzzunahme zuweilen begleitet von am Ende der Periode auftretenden, bald sehr kurzen, bald etwas längeren diastolischen Pausen des Ventrikels, während welchen die Vorhöfe mit gleichmässigem, selten auch mit ungleichmässigem Rhythmus fort pulsirten. Die gleichen Erscheinungen dauerten im Beginne der Abkühlung fort, um dann der gewöhnlichen Abnahme Platz zu machen.

Während einer wenige Secunden dauernden Pause in der Abkühlungsperiode beobachtete man ein Mal an den Vorhöfen ein Wühlen oder ein Flimmern (vgl. auch später S. 194).

### B. Der Ventrikelabschnitt pulsirt selten.

1. Bei vorher regelmässigem Rhythmus desselben beobachtete man in der Erwärmungsperiode:

- a) Frequenzzunahme mit Beibehaltung des regelmässigen Rhythmus;
- b) Frequenzzunahme mit ungleichmässiger Schlagfolge oder mit Auftreten von Systolengruppen;
- c) In Stillstand übergehende Frequenzabnahme.

In den Fällen b und c dauerten im Beginne der Abkühlung die aufgetretenen Unregelmässigkeiten fort, in allen drei Fällen aber kehrten gleiche Frequenz und gleicher Rhythmus, wie sie vor der Erwärmung bestanden hatten, nach einer Weile wieder.

2. Der Ventrikelabschnitt pulsirte in Gruppen, die aus wenigen, zuweilen auch aus zahlreichen Systolen bestanden; bei der Erwärmung beobachtete man:

a) ein Fortbestehen der Gruppen bei gleichbleibender Systolenzahl derselben und Verkürzung der trennenden Intervalle, andere Male Vermehrung der Systolenzahl in den einzelnen Gruppen und Verkürzung der Intervalle zwischen diesen.

Die Abkühlung brachte wieder jene Verhältnisse, die vor der Erwärmung bestanden hatten.

b) Die Erwärmung bewirkte eine Auflösung der Gruppen und diese dauerte auch bei der Abkühlung fort.

V. Lineare Längsquetschung mit nachfolgendem Synchronismus beider Ventrikelabschnitte, nachher halbseitige lineare quere Quetschung im Sulcus.

Die Vorhöfe und der mit ihnen in physiologischer Verbindung stehende Ventrikelabschnitt (A) pulsirt bei Zimmertemperatur mit normaler Frequenz und gleichmässigem Rhythmus; der andere, von den Vorhöfen durch die quere Quetschung physiologisch getrennte Ventrikelabschnitt (B) führt seltene Systolen aus (vgl. meine Abhandlungen 1899 S. 89 und S. 136; 1901 S. 618).

A. Der regelmässig pulsirende Ventrikelabschnitt nahm bei der Erwärmung stets an Frequenz zu und zeigte manchmal, aber erst gegen Ende der Periode, einige Unregelmässigkeiten des Rhythmus.

1. Diese, zu denen sich zuweilen noch andere hinzugesellten, dauerten auch im Beginne der Abkühlung für einige Zeit noch fort, schliesslich aber kehrten der gleichmässige Rhythmus und die Frequenz, die vor der Erwärmung bestanden hatten, zurück.

2. Sie verschwanden gleich im Beginne der Abkühlung.

3. Sie bestanden in einer Frequenzabnahme zu Beginn der Abkühlung und darauffolgender Zunahme der Systolenzahl mit unregelmässigem Rhythmus, nachher wieder Abnahme mit wechselnder Schlagfolge.

Aehnliche Erscheinungen zeigten sich im Beginne der Abkühlung auch in jenen Fällen, in welchen bei der Erwärmung stets der regelmässige Rhythmus vorhanden war.

B. Der selten pulsirende Ventrikelabschnitt schlug meist mit gleichmässigem und nur in sehr wenigen Fällen mit ungleichmässigem Rhythmus.

Die Ungleichmässigkeit dauerte nicht immer während der Erwärmung und Abkühlung weiter. In allen Beobachtungen erfolgte stets eine Zunahme der Systolenzahl bei der Erwärmung und eine Abnahme bei der Abkühlung.

1. In einigen Fällen, in welchen der Ventrikelabschnitt vor der Erwärmung mit gleichmässigem Rhythmus schlug, zeigten sich während letzterer folgende Erscheinungen:

a) Die Frequenz war in der Zeiteinheit bald grösser, bald kleiner.

b) Am Ende der Erwärmung trat eine starke Frequenzabnahme mit Pausen ein.

In beiden Fällen dauerten dieselben Unregelmässigkeiten, zu denen sich auch andere gesellten, bis in die Abkühlungsperiode hinein fort, schliesslich aber kehrten Rhythmus und Frequenz, wie sie vor der Erwärmung beobachtet wurden, wieder zurück.

2. Der gleichmässige Rhythmus blieb während der ganzen Erwärmungsperiode unverändert, und erst im Beginne der Abkühlung zeigten sich folgende Erscheinungen:

a) Die Schlagfolge wird ungleichmässig.

b) Auftreten der Frequenzabnahme unter gleichzeitigem Erscheinen von Pausen.

c) Starke Frequenzabnahme mit nachfolgender Zunahme.

In allen drei Fällen erschien zuletzt die ursprüngliche seltene Frequenz mit gleichmässigem Rhythmus.

VI. Lineare Längsquetschung des Ventrikels mit nachfolgender Gleichheit der Systolenzahl beider Ventrikelabschnitte in der Zeiteinheit. (Vergl. meine Abh. 1899 S. 21 und 1901 S. 609).

Bei dieser Gruppe ist es nothwendig, zwei Fälle zu unterscheiden:



1. Die Systolen beider Ventrikelabschnitte sind synchronisch.
2. Die Systolen beider Ventrikelabschnitte vollziehen sich nicht synchronisch.

Erster Fall. Bei der Erwärmung vermehrte sich die Frequenz, und nur gegen Ende dieser Periode zeigte sich manchmal eine geringe Abnahme derselben oder das Auftreten kurzer Pausen eines Ventrikelabschnittes.

Dasselbe zeigte sich für kurze Zeit auch im Beginne der Abkühlung, schliesslich aber kehrte der Synchronismus zurück und die Frequenz erfuhr in allen Fällen die gewöhnliche Abnahme.

Zweiter Fall. Der Asynchronismus der zwei Ventrikelabschnitte besteht am häufigsten in folgender Schlagweise: Nach Vollendung der Systole der Vorhöfe (somit während ihrer Diastole) beginnt ein Ventrikelabschnitt — in den vorliegenden Versuchen der rechte — seine Systole, erst gegen Ende oder sogar nach Vollendung derselben führt der andere Abschnitt seine Systole aus, beide Ventrikelabschnitte vollenden aber nachher die Diastole gemeinschaftlich, und nun erst erfolgt wieder die Systole der Vorhöfe.

Die Veränderungen der eben beschriebenen Schlagfolge waren sowohl bei der Erwärmung wie auch bei der nachfolgenden Abkühlung sehr mannigfaltig.

Bei der nun anzuführenden kurzen Zusammenstellung der Ergebnisse wird, wenn nichts besonderes erwähnt ist, verstanden, dass die Frequenz beider Ventrikelabschnitte bei der Erwärmung zunahm, bei der Abkühlung zur früher vorhandenen Frequenz zurückkehrte.

1. Bei Erwärmung und nachfolgender Abkühlung blieb die Schlagfolge fast unverändert, nur manchmal trat sie weniger deutlich hervor.

2. Der eine oder andere Ventrikelabschnitt — zuweilen beide gleichzeitig — liess, sowohl in der Erwärmungs- wie in der Abkühlungsperiode, Systolen aus.

3. Ein Ventrikelabschnitt führt die Hälfte der Systolen des anderen Abschnittes und der Vorhöfe aus.

Diese Schlagweise, welche stets in der Abkühlungsperiode begann und am linken Ventrikelabschnitt zum Vorschein kam, wurde nur in zwei Versuchen beobachtet. In einem Versuche, der seit Anlegung der Längsquetschung 72 Stunden dauerte und 10 Beobachtungsreihen vorzunehmen gestattete, trat die geschilderte Schlagweise drei Mal auf; in dem zweiten, welcher 74 Stunden dauerte mit nur

sieben Beobachtungsreihen, erschien sie nur ein Mal, und zwar in der Abkühlungsperiode vor der letzten Erwärmung. Eine nähere Ursache für das Entstehen dieser Schlagweise konnte nicht ermittelt werden.

In den drei Fällen des ersten Versuches hörte sie von selbst auf, es kann aber leider nicht angegeben werden, wie lange sie gedauert hat, da jedes Mal die Beobachtungsreihe auf längere Zeit unterbrochen werden musste.

Bei dem zweiten Versuche wurde das Herz, während der linke Ventrikelabschnitt halb so oft schlug als der rechte und die Vorhöfe, für kurze Zeit umgelegt. Nach Zurückbringung in die normale Lage dauerte diese Schlagweise weiter und erfuhr auch im Beginne der nun vorgenommenen Erwärmung keine Veränderung. Am Ende dieser Periode und auch zu Beginn der Abkühlung trat unter regelmässigem Fortpulsiren der Vorhöfe bald kürzerer, bald längerer Stillstand beider Ventrikelabschnitte ein, worauf sich mannigfaltige und wechselnde Ungleichmässigkeiten der Schlagfolge in beiden Ventrikelabschnitten zeigten, bis sie zuletzt still standen. Sie waren aber mechanisch erregbar und die hervorgerufene Systole beschränkt auf den berührten Ventrikelabschnitt. Drei Stunden nachher war der Frosch tot.

4. Manchmal zeigte sich vor der Erwärmungsperiode folgende Schlagweise der Ventrikelabschnitte: die Systole begann meist am rechten Ventrikelabschnitt, ging auf den linken über, beide aber vollendeten die Systole gleichzeitig, so dass die folgende Diastole ebenfalls gleichzeitig begonnen und vollendet wurde.

Die Wirkung der Wärme war nicht immer die gleiche. Die eben geschilderte Schlagweise verwandelte sich bei der Erwärmung in die oben S. 192 als zweiter Fall beschriebene, oder es kamen überhaupt verschiedenartige Unregelmässigkeiten des Rhythmus vor.

Die durch die Erwärmung hervorgerufene Schlagweise dauerte im Beginne der Abkühlung für eine Weile fort, kehrte aber nach und nach zur ursprünglichen zurück.

5. Die Ventrikelabschnitte fingen bisweilen in der Abkühlungsperiode der Art alternirend zu pulsiren an, dass nur ein Ventrikelabschnitt allein die Systole und Diastole während der Vorhofdiastole ausführte, der andere indessen in Diastole verharrete. Nun contrahirten sich die Vorhöfe, worauf die Systole und Diastole des anderen Ventrikelabschnittes erfolgte und der erste unterdessen in Diastole blieb.

Diese Schlagweise verschwand im Verlaufe der Erwärmung, dagegen trat ein sehr wechselnder Rhythmus beider Ventrikelabschnitte auf, welcher auch bei der nachfolgenden Abkühlung anhielt. Der Versuch konnte nicht weiter fortgesetzt werden, weil die Ventrikelabschnitte schliesslich still standen; sie waren aber noch mechanisch erregbar, und die hervorgerufene Systole blieb auf den gereizten Ventrikelabschnitt beschränkt.

Die eben sub 5 geschilderte Schlagweise wurde ein Mal auch in einem anderen Versuche beobachtet, die Erwärmung aber unterblieb wegen Absterbens des Herzens.

6. Es sei schliesslich angeführt, dass die Vorhöfe manchmal, während gleichzeitigen Stillstandes beider Ventrikelabschnitte, in der Abkühlungsperiode ein Wühlen oder ein Flimmern zeigten, welches noch für sehr kurze Zeit, nachdem bereits die Contractionen der Ventrikelabschnitte zurückgekehrt waren, anhielt (vergl. oben S. 189).

---

### Literatur.

---

- 1873. L. Luciani, Eine periodische Function des isolirten Froschherzens. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. 7. Jahrg. 1872. Leipzig 1873.
- 1874. H. Kronecker, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Beiträge zur Anatomie und Physiologie als Festgabe Carl Ludwig. Leipzig 1874.
- 1875. M. J. Rossbach, Ueber die Umwandlung der periodisch aussetzenden Schlagfolge des isolirten Froschherzens in die rhythmische. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. 9. Jahrg. 1874. Leipzig 1875.
- 1878. R. Marchand, Versuche über das Verhalten von Nervencentren gegen äussere Reize. Pflüger's Arch. Bd. 18. Jahrg. 1878.
- 1882. Th. W. Engelmann, Der Bulbus Aortae des Froschherzens. Pflüger's Arch. Bd. 29. Jahrg. 1882.
- 1884. O. Langendorff, Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. Arch. für (Anat. und) Physiol. Jahrg. 1884 Suppl.-Bd.
- 1888. R. Tigerstedt und C. A. Strömberg, Der Venensinus des Froschherzens. Mittheilungen vom physiologischen Laboratorium des Carolinischen Medico-Chirurgischen Instituts in Stockholm. Stockholm 1888.
- 1891. G. N. Stewart. Contributions to the Physiology of the Batrachian heart. — Journal of Physiology vol. 12. Jahrg. 1891. Proceed. of the Physiological Society XXII—XXXII.

1892. G. N. Stewart. The influence of temperatur and of endocardiac pressure on the heart, and particularly on the action of the vagus and cardiac sympathetic nerves. *Journal of Physiology* vol. 13. Jahrg. 1892.
1897. Th. W. Engelmann. Ueber den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der grossen Herzvenen des Frosches. *Pflüger's Arch.* Bd. 65. Jahrg. 1897.
1899. M. v. Vintschgau, Die Folgen einer linearen Längsquetschung des Froschherzens. *Pflüger's Arch.* Bd. 76. Jahrg. 1899.
1901. M. v. Vintschgau, Elektrische und mechanische Reizung des unversehrten Froschherzens und nach einer linearen Längsquetschung. *Pflüger's Arch.* Bd. 88. Jahrg. 1901.
-

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich.)

## Weitere Mittheilungen über Ionenpermeabilität bei Blutkörperchen.

Von

**Rudolf Höber.**

Einleitung. — Meine vor Kurzem<sup>1)</sup> veröffentlichten Untersuchungen über die Richtung der Kataphorese von Blutkörperchen, die in verschiedenen Elektrolyten von verschiedener Concentration suspendirt sind, hatten zu dem Schluss geführt, dass die Plasmahaut der Blutkörperchen für eine ganze Anzahl anorganischer Kationen und Anionen, nämlich für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^-$  und  $\text{HPO}_4^-$ , impermeabel ist. Ich hatte in der Publication darauf aufmerksam gemacht, dass dies Ergebniss in Widerspruch steht mit den Angaben von Koeppe und Hamburger, die durch ihre Versuche über den Einfluss der Kohlensäure auf die Zusammensetzung des Blutes zu der Annahme einer Permeabilität der Blutkörperchen-Oberfläche für Anionen geführt worden waren; aber ich hob auch gleich hervor, dass der Gegensatz der Meinungen auf der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen beruhen könnte, dass bei Gegenwart von Kohlensäure eine Ionenpermeabilität vorhanden sein könnte, die in meinen Versuchen, in denen keine Kohlensäure zur Einwirkung gelangte, fehlen würde. Die weiteren Untersuchungen haben meine Vermuthung bestätigt; thatsächlich lassen bei Zuleitung von Kohlensäure die in einer wässerigen Lösung suspendirten Blutkörperchen Anionen durchtreten, die sie nicht durchlassen, wenn der Kohlensäureeinfluss mangelt. Daraus folgt, was möglicher Weise für die Theorieen über das Zustandekommen der elektrischen Ströme im Organismus wie für die Anschauungen über den resorptiven und secretorischen Stoffaustausch von Bedeutung sein kann, dass die Permeabilität einer Zelle nicht, wie man bisher annehmen musste, etwas Constantes ist, sondern

1) Pflüger's Archiv Bd. 101 S. 607. 1904.

dass sie Schwankungen unterliegen kann, welche mit Stoffwechselschwankungen im Innern der Zelle Hand in Hand gehen.

Ich war bei den früher mitgetheilten Versuchen so vorgegangen, dass ich Blut aus meinen Fingern oder aus dem angeschnittenen Gefäss eines Frosches direct in verschiedene Lösungen übertrug und dann die Richtung der Kataphorese in der beschriebenen Kammer bestimmte. Bei den weiteren Versuchen leitete ich zunächst in kleinen Waschfläschchen durch die Suspensionen der Blutkörperchen verschieden lange Zeit Kohlendioxyd und füllte erst dann mit Hilfe einer Capillare in der früher geschilderten Weise die Kammer mit der Suspension.

Was in Bezug auf die Kataphorese zu erwarten ist, wenn eine Permeabilität für Anionen sich unter dem Einfluss der Kohlensäure ausgebildet hat, will ich noch einmal kurz wiederholen. Sind die Blutkörperchen in einer isotonischen Lösung suspendirt, welche weniger Anionen in der Volumeinheit enthält als die Blutkörperchen, so müssen durch Auswanderung einiger Anionen längs des Konzentrationsabfalls die Blutkörperchen positive Ladung annehmen, also im Potentialgefälle zur Kathode sich bewegen. Ist die isotonische Lösung aber concentrirter an Anionen als der Blutkörpercheninhalt, so müssen die Blutkörperchen negative Ladung führen, also ebenso zur Anode wandern wie Blutkörperchen, die nicht der Einwirkung der Kohlensäure ausgesetzt waren, die aber vermöge ihrer aus anodischen Colloiden bestehenden Plasmahaut negativ geladen sind.<sup>1)</sup> Endlich: ist die Anionenconcentration auf beiden Seiten der Plasmahaut ungefähr gleich gross, so müssen die Blutkörperchen im Potentialgefälle ruhen. Aus diesen Ueberlegungen folgt weiter, dass in einer Lösung, deren Anionenconcentration nur ein wenig geringer ist als die des Blutkörpercheninhalts, das Zustandekommen der positiven Ladung der Körperchen durch die Kohlensäurewirkung mehr Zeit brauchen muss als bei grosser Konzentrationsdifferenz; denn erstens ist die Diffusionsgeschwindigkeit abhängig von dem Konzentrationsfall, und zweitens muss man wohl annehmen, dass die Aenderung der Durchlässigkeit der Plasmahaut unter dem Einfluss des Kohlendioxyds nicht momentan, sondern erst allmählich sich vollständig ausbildet, so dass nach kurz dauernder Einwirkung der Grad der erreichten Durchlässigkeit zu geringfügig ist, als dass sich das veränderte Verhalten der Plasma-

1) Siehe meine vorhergehende Publication, l. c. S. 624.

haut bei kleinen Differenzen in den Ionenconcentrationen schon nach der kurzen Zeit in der Aenderung des Ladungssinnes äussern könnte.

**Versuchsplan.** — Unter Zugrundelegung dieser allgemeinen Ueberlegungen wurde folgender Versuchsplan für die möglichst sichere Beantwortung der Frage der Anionenpermeabilität aufgestellt: Zu untersuchen sind die Blutkörperchen mehrerer Thierformen, z. B. die vom Menschen, vom Frosch und von einem Süßwasserfisch; es ist zu vermuthen, dass, wenn sich unter dem Einfluss von Kohlendioxyd eine Anionenpermeabilität entwickelt, die Elektrolytconcentration, in der die Blutkörperchen gerade elektrisch neutral sind, d. h. weder zur Kathode noch zur Anode wandern, für jede Blutkörperchensorte eine andere, charakteristische ist, dass die „Neutralconcentration“ am grössten beim Menschen und am kleinsten wahrscheinlich beim Frosch ist. Denn der osmotische Druck der Blutkörperchen beträgt bei Zimmertemperatur beim Menschen ca. 7 Atmosphären, beim Frosch ca. 4 Atmosphären und beim Fisch vielleicht auch 7 Atmosphären, wenn man sich an Hamburger's Angabe<sup>1)</sup> hält, dass die Blutkörperchen von *Tinca fluviatilis* in einer 0,936 %igen Kochsalzlösung unverändert bleiben; und da der osmotische Druck auch des Zellinhaltes, ähnlich wie der des Zellmediums, im Wesentlichen von den Elektrolyten abhängen wird, so wird auch die Ionenconcentration in den Körperchen in derselben Reihenfolge: Mensch, Fisch, Frosch sich abstufen, wie der osmotische Druck.

**Untersuchung von Fischblut.** — Nach diesem Plane wurden nun die Blutkörperchen untersucht, leider nicht mit vollem Erfolge, da die grosse Empfindlichkeit der Fischblutkörperchen gegen Kohlensäure die Beobachtung ihrer Kataphorese unmöglich machte. Schon nach 2,5 Minuten langem Durchleiten von einem Gemisch von mindestens drei Vierteln Luft und einem Viertel Kohlendioxyd durch die Suspensionsflüssigkeit waren die Blutkörperchen sämmtlich aufgelöst; nach einer Minute war der Zerfall zwar noch nicht eingetreten, aber wie sich aus dem Folgenden ergibt, ist diese Zeit zu kurz, als dass danach schon sichere Schlüsse aus dem kataphoretischen Verhalten der Körperchen auf ihre Permeabilität gezogen werden könnten. Obgleich die Versuche zu keinem Resultate führten, will ich doch auf ein Moment der Versuchs-

---

1) Osmotischer Druck und Ionenlehre Bd. 1 S. 182. 1902.

anordnung aufmerksam machen. Die Blutkörperchen vom Fisch waren ebenso wie die vom Menschen und vom Frosch in isotonischer Lösung zu suspendiren; dazu musste ihr osmotischer Druck bekannt sein. Da man nun darüber bisher nichts weiter weiss, als die eine schon citirte Beobachtung von Hamburger, dass die Blutkörperchen vom *Tinca* am besten in 0,936 %iger NaCl-Lösung zu conserviren sind, so bestimmte ich den osmotischen Druck des Blutes durch Messung des Gefrierpunktes. Hierfür wurden drei grosse Barben (*Barbus fluviatilis*) nach Einbindung einer Cantile in den Bulbus arteriosus entblutet; der Gefrierpunkt des Blutes lag bei  $-0,558^{\circ}$ . Danach ist also der osmotische Druck des Barbenblutes bei der Gefriertemperatur ebenso gross wie der von Säugethieren und Vögeln und beträgt vielleicht allgemein bei den Süsswasserfischen etwa sieben Atmosphären, da Hamburger's Angabe der 0,936 % NaCl ja auch zu diesem Druckwerth führt.

Untersuchung von Menschen- und Froschblut. — Die Blutkörperchen von Mensch und Frosch, deren Untersuchung nach dem vorher angegebenen Plane glückte, entsprechen ganz der theoretischen Voraussage für den Fall der Anionenpermeabilität. Weit aus die meisten Versuche wurden mit Suspensionen von Blutkörperchen in Lösungen von Kochsalz und Rohrzucker angestellt; wie in den früheren Versuchen, diente der Rohrzucker dazu, bei niedrigen Elektrolytconcentrationen die Isotonie der Lösung herzustellen. — Betrachten wir zunächst das Verhalten der Froschblutkörperchen, so zeigt es sich, dass sie in Lösungen von 0,02 % NaCl durchweg bei Zuleitung von  $\text{CO}_2$  nach kurzer Zeit — fünf Minuten Zuleitung genügten — kathodisch wurden, während sie selbst nach 35 Minuten langem Zuleiten in 0,6 %igen NaCl-Lösungen anodisch blieben. In 0,4 %igen Lösungen kam es nach 20 Minuten langem Durchleiten in einem von sechs Versuchen zur Umladung, in 0,3 %igen Lösungen waren die Blutkörperchen nach 10 Minuten langem Durchleiten eben so oft elektrisch neutral wie anodisch und bei längerer  $\text{CO}_2$ -Zufuhr kathodisch; endlich in 0,2 %iger Lösung glückte die Verwandlung in positive Theilchen schon nach 10 Minuten Durchleiten.

Man fragt sich natürlich, wie es zu erklären ist, dass bei einer und derselben Kochsalzconcentration, z. B. bei 0,3 %iger, und bei gleich langer  $\text{CO}_2$ -Zufuhr die Körperchen in verschiedenen Versuchen bald elektronegativ, bald elektrisch neutral, bald elektropositiv sind. Ich schiebe die Differenzen weniger auf Verschiedenheiten der Blut-



körperchen-Oberfläche als auf Mängel der Methodik. Die  $\text{CO}_2$ -Zuleitung erfolgte aus einem Kipp'schen Apparat, der keinen gleichmässigen Gasstrom liefert, von dem aus also die Sättigung der Suspension mit  $\text{CO}_2$  einmal schneller, ein anderes Mal langsamer erfolgt. Dementsprechend müssen auch die Permeabilitätsänderungen in der Plasmahaut rascher oder langsamer sich abspielen, und daraus folgt, dass auch die elektrischen Eigenschaften von Versuch zu Versuch unter Umständen verschieden sein können. Diese methodischen Mängel liessen sich theils durch Häufung der Versuche ausgleichen, theils durch unmittelbar einander folgende Parallelversuche mit verschiedenen Elektrolytconcentrationen, während deren die Gaszufuhr aus dem Kipp'schen Apparat als gleichmässig angenommen werden konnte.

Ganz anders als die Froschblutkörperchen verhielten sich die Blutkörperchen vom Menschen. In 0,02 %iger Kochsalzlösung trat die Umladung eben so leicht ein, wie bei den Froschblutkörperchen. Aber in 0,2 %igen Lösungen waren die menschlichen Körperchen nach sieben Minuten langer  $\text{CO}_2$ -Zuleitung schon positiv, während Froschblutkörperchen in unmittelbar sich anschliessenden Parallelversuchen bei derselben Kochsalzconcentration und bei gleich langer Gasdurchleitung noch negativ waren. In 0,3 %igen Lösungen waren nach zehn Minuten alle menschlichen Blutkörperchen positiv, die vom Frosch in der einen Hälfte der Versuche negativ, in der anderen elektrisch neutral. Und in Lösungen von 0,5—0,8 %  $\text{NaCl}$  verhielten sich die menschlichen Körperchen etwa so, wie die vom Frosch in 0,3—0,4 %igen, nämlich, es war die Ladung in verschiedenen Versuchen bald positiv, bald negativ.

Die Gesamtheit der Versuche mit Kochsalz stelle ich in einer Tabelle (S. 201) zusammen; die am Kopf der Zahlencolumnen stehenden Plus- und Minuszeichen geben den Sinn der elektrischen Ladung an, die Zahlen bedeuten die Dauer der  $\text{CO}_2$ -Durchleitung in Minuten.

Nach dieser eingehenden Schilderung des Verhaltens der Blutkörperchen in Kochsalzlösungen kann ich mich über ihr Verhalten in anderen Salzlösungen kurz fassen. Untersucht wurden noch Natriumsulfat- und Dinatriumphosphatlösungen; es ergab sich genau dasselbe wie beim Kochsalz: in Lösungen von 0,11 %  $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{ H}_2\text{O}$  und von 0,12 %  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 12 \text{ H}_2\text{O}$ , die ungefähr äquimolecular mit 0,02 %igen Kochsalzlösungen sind, luden sich die Körperchen vom Frosch bei  $\text{CO}_2$ -Durchleitung positiv, in 3,2 resp.

NaCl	Mensch			Frosch		
	+	±	—	+	±	—
0,02 %	5	—	—	5	—	—
	5	—	—	7	—	—
	5	—	—	40	—	—
	5	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	—	—
0,2 %	7	—	—	10	—	6
	12	—	—	15	—	7
0,3 %	10	9	—	20	9	9
	10	—	—	—	10	10
	10	—	—	—	10	10
	20	—	—	—	10	10
	—	—	—	—	20	20
0,35 %	10	10	—	—	—	10
	12	—	—	—	—	12
0,4 %	10	10	10	20	20	10
	15	10	—	—	—	10
	22	20	—	—	—	20
	30	—	—	—	—	20
0,5 %	10	—	10	—	—	10
	10	—	22	—	—	10
	11	—	35	—	—	11
	20	—	—	—	—	20
	—	—	—	—	—	20
	—	—	—	—	—	30
0,6 %	10	—	10	—	—	10
	12	—	15	—	—	10
	—	—	15	—	—	12
	—	—	—	—	—	14
	—	—	—	—	—	18
	—	—	—	—	—	20
	—	—	—	—	—	20
	—	—	—	—	—	20
	—	—	—	—	—	28
	—	—	—	—	—	35
0,7 %	17	10	10	—	—	—
	30	20	10	—	—	—
	40	—	15	—	—	—
	—	—	15	—	—	—
	—	—	20	—	—	—
0,8 %	30	—	10	—	—	—
	—	—	17	—	—	—
	—	—	20	—	—	—

3,6 %igen, die mit Lösungen von 0,6 % Kochsalz äquimolecular sind, blieben sie negativ.

Danach ist also wohl als sicher anzunehmen, dass

unter dem Einfluss von  $\text{CO}_2$  die Blutkörperchen vom Menschen wie die vom Frosch eine Permeabilität für  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{=}$  und  $\text{HPO}_4^{=}$  annehmen, die sie ohne den Einfluss des  $\text{CO}_2$  nicht besitzen.

Natur des  $\text{CO}_2$ -Einflusses. — Bei der Untersuchung der Durchgängigkeit der Blutkörperchen für  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen ergab es sich, dass die  $\text{CO}_2$ -Wirkung Säurewirkung, also Wasserstoffionen-Wirkung ist. In 0,287 %iger Lösung von  $\text{NaHCO}_3$ , die mit einer Lösung von 0,2 %  $\text{NaCl}$  äquimolecular ist, erfolgte nämlich auch nach 20 Minuten langer Durchleitung von  $\text{CO}_2$  keine Umladung der menschlichen Blutkörperchen, wie sie dem Anionengehalt der Lösung nach eigentlich erfolgen sollte. Die Erklärung ist einfach; die  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen drängen die Dissociation der sehr schwachen Säure  $\text{H}_2\text{CO}_3$  so weit zurück, dass die wirksamen  $\text{H}^+$ -Ionen fast verschwinden. Ist die Deutung richtig, dann müssen andere Säuren als die Kohlensäure dieselbe Rolle wie sie spielen können. In der That wirkt 0,05 %ige Essigsäure genau so wie  $\text{CO}_2$ -Durchleitung: in Lösungen von 0,05 % Essigsäure + 0,02 %  $\text{NaCl}$  sind Froschblutkörperchen kathodisch, in Lösungen von 0,05 % Essigsäure + 0,6 %  $\text{NaCl}$  anodisch. Es sind also wirklich die Wasserstoffionen die Ursache für das Entstehen der Anionenpermeabilität. Allerdings muss wohl die  $\text{H}^+$ -Concentration ein gewisses Maass überschreiten, wenn die charakteristische Einwirkung zu Tage treten soll. Denn es zeigte sich, dass in Lösungen, die neben 0,02 %  $\text{NaCl}$  selbst 1% Borsäure enthielten, die Blutkörperchen anodisch blieben; Borsäure ist eben eine äusserst schwache Säure, die kaum stärker dissociirt ist als reines Wasser<sup>1)</sup>.

Diese Ergebnisse stehen in Uebereinstimmung mit dem von Hamburger geführten Nachweis<sup>2)</sup>, dass Schwefelsäure und Salzsäure dieselben Aenderungen in der Zusammensetzung des Blutes bewirken wie Kohlensäure. Hamburger gibt aber ferner an, dass Kalilauge in allem den conträren Effect erzeugt wie die Säuren. Wenn die Säurewirkung im Wesentlichen darin besteht, dass die Blutkörperchen anschwellen und Chlor aus dem Serum aufnehmen, dann äussert sich nach ihm die Laugenwirkung in Schrumpfung und in

1) Siehe u. a. Arrhenius, Elektrochemie S. 153 und Ostwald, Grundlagen der anorganischen Chemie S. 438.

2) Osmotischer Druck und Ionenlehre S. 317 ff.

Abgabe von Chlor an's Serum. Auf die Einzelheiten der Deutung, die Hamburger den Säuren- und Laugenveränderungen gibt, will ich hier nicht näher eingehen; die Deutung erscheint mir aus mehreren theoretischen Gründen anfechtbar. Aber von diesen abgesehen, widersprechen ihr auch einige Versuche, die ich mit Lauge angestellt habe. Hamburger's Erklärung setzt voraus, dass die Anionenpermeabilität der Blutkörperchen immer vorhanden ist, auch bei Abwesenheit von Säure und auch bei Anwesenheit von Lauge. Das ist aber nicht der Fall; die Blutkörperchen vom Frosch sind sowohl in 0,02 %iger wie in 0,6 %iger NaCl-Lösung bei Gegenwart von 0,012 % NaOH anodisch; ihre Oberfläche ist also weder für Anionen noch für Kationen durchgängig.

Wenn bisher festgestellt wurde, dass die Wasserstoffionen die Ursache für das Auftreten der Anionenpermeabilität an der Oberfläche der Blutkörperchen sind, so fragt es sich nun weiter, ob nicht andere Ionen dieselbe Wirkung produciren können. Auf diese Frage wird man umso eher hingewiesen, wenn man überlegt, auf was die  $H^+$ -Ionen wirken. Ihr Angriffspunkt ist offenbar die Plasmahaut, d. h. ein Gebilde, das im Wesentlichen aus Colloiden, in erster Linie wohl aus Lecithin, vielleicht aber auch aus Eiweiss formirt sein wird. Eiweiss ist meistens ein anodisches Colloid, vom Lecithin konnte man auf Grund seines Verhaltens gegen verschiedene Elektrolyte dasselbe annehmen<sup>1)</sup>; ich habe mich aber auch direct davon überzeugt, dass es, in Wasser suspendirt, zur Anode wandert. Wenn also die Blutkörperchen-Oberfläche aus negativen Colloiden gebildet wird, so kann man erstens erwarten, dass sie von verschiedenen Kationen verändert wird, besonders von solchen, die entweder eine grosse Wanderungsgeschwindigkeit besitzen, oder mehrfache elektrische Ladung tragen; und zweitens wird man vermuthen können, dass andere negative Colloide als die Plasmahaut sich ähnlich in angesäuerten Elektrolytlösungen verhalten wie die Blutkörperchen. Auf Grund dieser Ueberlegungen wurde einerseits die Einwirkung von  $Fe^{+++}$  und  $Al^{+++}$  auf Blutkörperchen, andererseits die Einwirkung von  $CO_2$  auf Lecithin und als Repräsentanten einer gröberen Suspension auf Kohle (Kienruss) untersucht. Es ergab sich dabei Folgendes: in Lösungen mit 0,05 % NaCl und 0,01 %  $FeCl_3$  resp. 0,01 %  $AlCl_3$  wurden zwar die Blutkörperchen vom Frosch

1) Siehe darüber meine letzte Arbeit: Pflüger's Arch. Bd. 101 S. 624. 1904.  
E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

umgeladen, wurden kathodisch, als wenn sie permeabel für Anionen geworden wären; aber dieselbe positive Ladung erhielten sie auch in Lösungen von 0,6 % NaCl + 0,01 % FeCl<sub>3</sub>. Die Einwirkung der Fe<sup>+++</sup>-Ionen ist also etwas Anderes als die Einwirkung der H<sup>+</sup>-Ionen. Beide Ionen laden die Plasmahautcolloide positiv, aber nur die H<sup>+</sup>-Ionen machen ausserdem noch die Plasmahaut anionen-durchgängig. So kommt es, dass in anionenarmen Lösungen die Blutkörperchen unter dem Einfluss von Säure kathodisch werden, und zwar aus zwei Gründen, nämlich erstens, weil ihre Oberfläche kathodisch wird, und zweitens, weil Anionen aus ihnen auswandern; in anionenreichen Lösungen dagegen bleiben die Blutkörperchen anodisch, weil zwar ihre Plasmahaut positive Ladung erhält, aber die Anionenwanderung diesen Kationeneffect paralysirt.

Mit dieser Deutung stimmen sehr gut überein die Versuche mit Lecithin und Kohle. Lecithin wie Kohle, beide anodische Suspensionen, lassen sich durch CO<sub>2</sub> (auch durch 0,1 %ige Essigsäure) positiv laden, und zwar sowohl in 0,02 %iger wie auch in 0,7 %iger Kochsalzlösung, aber während die Umladung in 0,02 %iger Kochsalzlösung bei Blutkörperchen sehr leicht vor sich geht, erfolgt sie schwer, manchmal auch gar nicht bei Kohle und Lecithin. Ich will noch hinzufügen, dass auch Fe<sup>+++</sup> das Lecithin kathodisch macht, und zwar wieder nicht bloss in 0,02 %iger, sondern auch in 0,7 %iger Kochsalzlösung.

Die vergleichenden Experimente über den Einfluss der Kohlensäure auf die Blutkörperchen vom Menschen einerseits, auf Kohle und Lecithin andererseits fasse ich in der folgenden Tabelle (S. 205) zusammen, deren Zeichen dieselbe Bedeutung haben wie die der ersten Tabelle.

So folgt also aus diesen Untersuchungen, dass durch die specielle Einwirkung der Wasserstoffionen speciell auf die Plasmahaut die Anionenpermeabilität der Blutkörperchen zu Stande kommt.

Reversibilität des CO<sub>2</sub>-Einflusses. — Wichtig für die Beurtheilung der Frage, ob der hier besprochene Einfluss der Kohlensäure auf das elektrische Verhalten der Blutkörperchen eine physiologische Bedeutung haben könne, war schliesslich die Untersuchung, ob die durch das CO<sub>2</sub> herheigeführte Aenderung der Plasmahaut reversibel oder irreversibel sei. Es liess sich leicht zeigen, dass so-

NaCl	Blutkörperchen			Kohle			Lecithin		
	+	±	—	+	±	—	+	±	—
0,02 %	5	—	—	5	—	5	8	—	5
	5	—	—	8	—	7	—	—	10
	5	—	—	15	—	8	—	—	10
	5	—	—	18	—	10	—	—	15
	7	—	—	—	—	10	—	—	—
	7	—	—	—	—	10	—	—	—
	7	—	—	—	—	15	—	—	—
	10	—	—	—	—	20	—	—	—
	—	—	—	—	—	20	—	—	—
	—	—	—	—	—	30	—	—	—
0,7 %	—	—	10	15	—	10	10	5	10
	—	—	15	20	—	15	—	16	—
	—	—	15	—	—	20	—	18	—
0,8 %	—	—	17	15	—	—	—	—	—

wohl menschliche wie Frosch-Blutkörperchen, die durch  $\text{CO}_2$  in 0,02%iger Kochsalzlösung positiv geworden waren, nach Luftdurchleitung wieder negativ waren. Auch das stimmt zu den Angaben von Hamburger über den Einfluss der Kohlensäure auf die Vertheilung der Blutbestandtheile.

### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt:

1. Die Blutkörperchen von Mensch und Frosch nehmen unter der Einwirkung von Kohlendioxyd elektrische Eigenschaften an, welche auf das Zustandekommen einer Permeabilität ihrer Plasmahaut für Anionen hinweisen. Diese Anionenpermeabilität fehlt bei Abwesenheit von Kohlensäure.

2. Die Herstellung der Anionenpermeabilität ist Sache der Wasserstoffionen. Ihr Angriffspunkt sind die anodischen Plasmahaut-colloide, welche unter der Einwirkung kathodisch werden.

3. Kationen, wie  $\text{Fe}^{+++}$  und  $\text{Al}^{+++}$ , welche auf anodische Colloide ähnlich wirken wie  $\text{H}^+$ , verursachen keine Anionenpermeabilität.

4. Die Herstellung der Anionenpermeabilität ist ein reversibler Process.

5. Beiläufig wird gefunden, dass Blut von Süßwasserfischen bei  $-0,558^\circ$  gefriert.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Wien.)

## Beiträge zur Kenntniss von den Schutzeinrichtungen des Darmtractes gegen spitze Fremdkörper.

Von

Stud. med. **Albert Müller.**

Die folgende Untersuchung basirt auf einer Arbeit von Dr. Alfred Exner: „Wie schützt sich der Verdauungstract vor Verletzungen durch spitze Fremdkörper“<sup>1)</sup>. Dieser fasst in Kürze die Resultate seiner Untersuchung in Folgendem zusammen: „Berührt man die Schleimhaut des Magens oder Dünndarms bei Hunden und Katzen wiederholt an derselben Stelle mit einer Nadel, so bilden sich anämische Stellen und Einziehungen der Schleimhaut am Ort der mechanischen Reizung. Diese Erscheinungen beruhen auf Contraction der Muscularis mucosae, verstärkt im Magen und Darm durch Contraction der zwischen die Drüsen aufsteigenden Muskelbündel, im Dünndarm ausserdem noch durch Contraction der Zottenmuskulatur. Bei Thieren, denen Glassplitter in den Magen und Darm gebracht wurden, finden sich diese in so gebildeten Buchten der Schleimhaut. Magen und Darm der Thiere pflegen Stecknadeln, die mit dem spitzen Ende voran eingeführt wurden, umzudrehen, so dass die Nadeln mit dem stumpfen Ende voraus, also ohne schädigende Wirkung, durch den Verdauungstract wandern.“

Da sich in einigen Vorversuchen und auch bei den folgenden Versuchen stete Gelegenheit bot, die Arbeit Exner's zu controlliren, so möchte ich betonen, dass ich die Thatfachen derselben im wesentlichen bestätigen kann. In jedem Versuche war eine Drehung der Nadeln im Sinne der Angaben Exner's und ungefähr auch in dem von ihm angegebenen quantitativen Ausmaasse zu constatiren; niemals bemerkte ich eine Verletzung der Schleimhaut oder eine Blutung. Die Dellenbildung trat in den meisten Fällen ein, doch mit ziemlich grossen

---

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 89 S. 253 ff. 1902.

individuellen Schwankungen, bei manchen Thieren mit grosser Exactheit und Promptheit, bei anderen langsamer und weniger ausgeprägt. Bei zwei von meinen Versuchsthieren gelang es überhaupt nicht, Dellenbildung hervorzurufen. Auch die Narkose scheint einen Einfluss darauf auszuüben, in einigen Fällen wollten sich beim tiefnarkotisirten Thier keine Dellen erzielen lassen, die dann beim Nachlassen der Narkose prompt auftraten.

Die Frage, um deren Beantwortung ich mich bemühte, war, ob diese Erscheinungen unter dem Einflusse des Nervensystems stehen. Ich versuchte zunächst die Wirkung der Nervi vagi auf die angegebene Drehung der Nadeln durch operative Ausschaltung derselben zu studiren, und zwar verwendete ich dazu fast durchwegs Katzen, zwei Mal — mit völlig analogem Resultate — Hunde.

Die Technik der Versuche war folgende: Am narkotisirten Thiere wurden unter aseptischen Bedingungen die beiden Nervi vagi innerhalb der Bauchhöhle möglichst hoch am Durchtritt durch's Zwerchfell durchschnitten und je ein Stück des Nerven excidirt. Die Bauchhöhle wurde dann geschlossen. Die weitaus meisten Thiere überstanden diese Operation ohne besondere Beschwerden. Der Erfolg der Operation wurde in allen Fällen durch die Obduction controllirt und bestätigt. Erst acht Tage bis drei Wochen nach der Vagotomie wurden die Thiere bei zufriedenstellendem Befinden zu den Versuchen herangezogen. Dem narkotisirten Thiere wurde nach dem Vorgang von A. Exner mit dem Schlauche eine kleine längliche Gelatine kapsel mit je 24 oder 30 Stück 13 mm langer Stecknadeln eingeführt und zwar so, dass je 12 resp. 15 Stück der Nadeln mit dem Kopfe und die andere Hälfte mit der Spitze voran in die Kapsel eingeschlossen wurden. Die Kapsel war selbstverständlich zu schmal, um eine Umdrehung der Nadeln in ihr zu gestatten. Bei den späteren Versuchen war die Hälfte der Nadeln durch einen Feilenstrich oder durch gelindes Plattschlagen des Kopfes gezeichnet, sodass das Schicksal der beiden Nadelgattungen getrennt verfolgt werden konnte.

Die Beobachtungen geschahen theils am toten Thiere, während sich die Nadeln noch im Darne befanden, durch directes Aufsuchen nach Eröffnung der Bauchhöhle und des Darmes, meistentheils aber durch Untersuchung der Stühle.

Es braucht wohl nicht betont zu werden, dass der letzteren Art der Untersuchung verschiedene Schwierigkeiten und Un-



vollkommenheiten anhaften. Vor Allem sind natürlich nur feste Stühle zu verwerthen, da im diarrhoischen über die Richtung der Nadeln kein Urtheil zu gewinnen ist. Ueber die Orientirung der festen Stühle entscheidet in vielen Fällen, falls keine directe Beobachtung möglich war, die charakteristische, vorne breite und abgerundete, hinten schmale und zugespitzte Form. Ferner ist auch der Umstand, dass die Nadeln, die mit dem Kopfe voran liegen, den Darmtract viel rascher zu durchwandern pflegen, mit Vorsicht zu verwerthen. Die Nadeln werden nämlich von den Katzen in mehreren Stühlen im Laufe von zwei bis vier Tagen entleert, die ersten gewöhnlich nach 24 Stunden. Diese Anhaltspunkte reichen jedoch nicht in allen Fällen mit genügender Sicherheit aus, und deshalb mussten eine Anzahl von Versuchen unberücksichtigt bleiben. Auch bei den gelungenen lässt sich häufig eine geringere Anzahl von Nadeln in ihrer relativen Richtung nicht sicher angeben, so dass nicht eine bestimmte Anzahl von Nadeln als mit dem Kopfe voran und eine andere als mit der Spitze voran liegend angeführt werden können, sondern mehrere, aber gleichsinnige Combinationen möglich sind. Falls z. B. 19 Nadeln sicher mit dem Kopfe nach vorne, sieben sicher mit der Spitze voran ausgeschieden werden, und ich finde in einem Stuhlstück, über dessen Richtung ich nichts auszusagen vermag, noch vier Nadeln, drei nach der Richtung *a*, eine nach der entgegengesetzten Richtung *b*, so sind natürlich zwei Combinationen möglich: Entweder 20 Nadeln mit dem Kopfe voran (= m. d. K. v.) und 10 mit der Spitze voran (= m. d. Sp. v.) oder 22 m. d. K. v. und 8 m. d. Sp. v. — in jedem Falle ist aber eine Drehung der Nadeln im erwarteten Sinne zu behaupten.

Eine kleine Anzahl von Nadeln liegt auch deshalb unbestimmbar, weil sie quer zur Längsachse des Darmrohres gelagert ist; ein weiterer kleiner Bruchtheil entgeht auch einer sorgfältigen Untersuchung, indem er in Verlust geräth.

An den sechs Thieren (fünf Katzen und ein Hund), die die Durchschneidung der Nervi vagi völlig überstanden hatten, wurden 18 derartige Versuche angestellt, von denen ich 14 verwerten konnte. Ich möchte betonen, dass auch die nicht verwerteten Versuche in keiner Weise mit dem Resultate der gelungenen im Gegensatz zu stehen, sondern vielmehr im selben Sinne zu sprechen schienen.

Bei drei Versuchen wurden die Nadeln noch vor ihrer Entleerung am getödteten Thiere im Darne aufgesucht; beim ersten

Thier 2 Stunden nach ihrer Einführung. Die Nadeln fanden sich — sämmtlich in unveränderter Richtung — im Magen in der Pylorus-gegend, drei im obersten Dünndarm mit dem Kopfe voran. Das Resultat dieses Versuches ist in der unten folgenden Zusammenstellung nicht in Rechnung gezogen, da der Beginn der Drehung augenscheinlich noch nicht eingetreten war. Bei einem zweiten Versuche, 12 Stunden nach der Einführung von 24 Nadeln fanden sich 7 Stück im Magen (1 m. d. K. v. und 6 m. d. Sp. v.), 2 Stück im Dünndarm (1 m. d. K. v. und 1 m. d. Sp. v.) und 15 (1 m. d. Sp. v. und 14 m. d. K. v.) im Dickdarm, vorwiegend im unteren Theil des Colons, sowie im Rectum. Es zeigte sich also, dass die Nadeln m. d. K. v. den Darm rascher durchwandert hatten, und dass sich eine Drehung der Nadeln zum Kopfe in beträchtlichem Umfang eingestellt hatte (16:8). Das gleiche charakteristische Resultat ergab ein dritter derartiger Versuch mit Eröffnung der Bauchhöhle 24 Stunden nach Einführung von 30 Nadeln. 4 Nadeln m. d. K. v. hatte das Thier bereits im Stuhle entleert, im Dickdarm fanden sich 16 Nadeln (14 m. d. K. v. und 2 m. d. Sp. v.), 5 Nadeln im Dünndarm (2 m. d. K. v. und 3 m. d. Sp. v.), 5 Nadeln im Magen (m. d. Sp. v. 4, eine quergelagert) (20:9). Von den Versuchen, wo die Beobachtung und Zählung erst im Stuhle stattfand, will ich nur die Grenzfälle herausgreifen, um die Art der Berechnung und die Schwankungen der Resultate zeigen zu können.

A. Einführung von 30 Nadeln; Entleerung derselben in drei Stühlen (I, II, III), von denen nur der erste seiner Richtung nach bestimmbar war.

	M. d. K. v.	M. d. Sp. v.	Unbestimmbar
I.	13	2	1
	Richtung <i>a</i>	Richtung <i>b</i>	
II.	6	4	1
	Richtung <i>c</i>		
III.	1		

Je nachdem wir in II und III *a*, *b* und *c* als m. d. K. v. oder als m. d. Sp. v. auffassen und in allen Möglichkeiten combiniren, ergeben sich als mögliche Fälle:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.	Unbestimmbar
17	9	2
18	8	2
20	6	2

B. Einführung von 30 Nadeln, Entleerung in fünf Stühlen, von denen nur der erste und dritte in ihrer Richtung bestimmbar waren.

	M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
I.	11	4
	Richtung <i>a</i>	Richtung <i>b</i>
II.	4	3
	M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
III.	1	1
	Richtung <i>c</i>	
IV.	3	
	Richtung <i>d</i>	
V.	1	

Mögliche Combinationen:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
15	13
16	12
17	11
18	10
19	9
20	8

Im Folgenden sollen nun die Resultate aller in Betracht kommenden Versuche zusammengefasst und übersichtlich dargestellt werden.

Verfüttert wurden 372 Nadeln, aufgefunden davon 356, davon in querer Richtung 13 Nadeln. Von den verbleibenden 343 Nadeln waren bestimmbar 251, und zwar: M. d. K. v.: 198, m. d. Sp. v. 53, in unbestimmter Richtung 92.

Von diesen 92 Nadeln unbestimmter Richtung fanden sich 57 einzeln oder in Päckchen aus nur gleichgerichteten Nadeln, so dass man sie gleichmässig für jede Richtung in Anspruch nehmen könnte, die übrigen 35 befanden sich in verschiedener Anzahl immer mit auch entgegengesetzt gerichteten Nadeln zusammen. Diese lassen sich in verschiedener Weise gruppieren; wenn 26 nach der Richtung *a* liegen, so müssen 9 die Richtung *b* einnehmen. Das ist der extreme Fall, doch sind auch geringere Differenzen zwischen *a* und *b* möglich.

Nehmen wir nun den für die Drehung ungünstigsten Fall, d. h. betrachten wir die 26 Nadeln als mit der Spitze voran liegend, so gelangen wir zu folgendem Verhältniss:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
198	53
9	26
<hr/>	
207	79

Der für die Drehung günstigste Fall ist:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
198	53
26	9
<hr/>	
224	62

Das Mittel beträgt:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
215	71
: = 3 : 1.	

Theilen wir diesem Verhältniss entsprechend die 57 einzeln gelegenen Nadeln, so kommen wir zu dem Wahrscheinlichkeitsresultat:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
253 (215 + 38)	90 (71 + 19)

Aber selbst bei dem denkbar ungünstigsten Fall, wenn wir alle 57 Nadeln als m. d. Sp. v. liegend ansehen, bleibt noch ein ansehnlicher Ueberschuss von Nadeln, die m. d. K. v. den Darm verlassen, nämlich:

M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
207 (198 + 9)	136 (53 + 57 + 26)

Aus dem Gesagten geht eindeutig hervor, dass auch nach Vagusdurchschneidung eine grössere Anzahl von Nadeln gedreht werde und zwar so gedreht, dass sie mit dem Kopfe voran zu liegen kommen, d. h. unschädlich werden. Nach den angeführten Zahlen dürfte ein Zufall wohl auszuschliessen sein. Den Nervi vagi scheint also ein Einfluss auf die Drehung von spitzen Fremdkörpern im Verdauungstracte nicht zuzukommen.

Ich habe schon oben erwähnt, dass die späteren Versuche mit nach der Einführungsrichtung bezeichneten Nadeln ausgeführt wurden. Der gegen diese Methodik mögliche Einwand, dass die Gelatine kapsel mit den Nadeln sich leicht vor ihrer Auflösung als Ganzes im Magen hätte drehen können und so die Einführungsverhältnisse sich geändert hätten, erledigt sich am leichtesten durch die Thatsache, dass dies augenfällig bei meinen Versuchen, vielleicht zufällig, nicht der Fall war; aber auch wenn das nicht so gewesen wäre, hätte das raschere Erscheinen der angeblich mit der Spitze voran eingeführten

Nadeln, sowie die Aenderung der zu schildernden Drehungsverhältnisse die Drehung der Kapsel im Magen erschliessen lassen.

Diese Versuche sicherten die Beobachtung, dass die m. d. K. v. eingeführten Nadeln den Darmtract weit rascher durchwandern und ergaben übereinstimmend das überraschende Nebenresultat, dass auch die mit dem Kopfe voran eingeführten Nadeln theilweise in die entgegengesetzte Richtung gedreht werden und so den Darm verlassen können. Man darf also nicht den Satz aufstellen, dass die Nadeln in die Lage m. d. K. v. gedreht werden, sondern nur, dass die Mehrzahl derselben, vielleicht erst nach wiederholten Drehungen, in die genannte Stellung gelangt. Da diese Versuche mit gezeichneten Nadeln untereinander übereinstimmen, will ich nur das Resultat eines herausgreifen.

Eine vagotomirte Katze wurde mit 30 bezeichneten Nadeln gefüttert, die in 4 Stühlen ausgeschieden wurden. Ich will in der folgenden Tabelle zur Anzahl derer, welche m. d. K. v. eingeführt wurden, ein „k“, zu denjenigen, welche m. d. Sp. v. eingeführt wurden, ein „s“ hinzufügen.

	M. d. K. v.	M. d. Sp. v.
I.	2 (2 k)	—
II.	5 (4 k, 1 s)	—
III.	14 (5 k, 9 s)	3 (2 k, 1 s)
	Richtung a	Richtung b
IV.	3 (1 k, 2 s)	2 (2 s)

Es wurden also von 29 aufgefundenen Nadeln 24 resp. 23 m. d. K. v. ausgeschieden, zunächst durchaus Nadeln m. d. K. v., und zwar am raschesten diejenigen, die auch m. d. K. v. eingeführt waren, aber 2 resp. 3 Nadeln, die m. d. K. v. eingeführt waren, wurden m. d. Sp. v. entleert.

Völlig analog sind die Verhältnisse nach möglichster Ausschaltung des sympathischen Nervensystems, nämlich nach Exstirpation des Plexus solaris. Es wurden 6 Thiere (5 Katzen, 1 Hund) operirt und am Leben gelassen. Drei davon überstanden die Operation, drei gingen zu Grunde, u. z. eines an eitriger Peritonitis, zwei aus unbekannter Ursache, vielleicht Shokwirkung, wie dies nach Exstirpation der Ganglia coeliaca schon vielfach von anderer Seite beobachtet wurde. Die übrigen Thiere konnten verwendet werden, eines starb 14 Tage nach der Operation aus unbekannter Ursache, eines 3 Wochen nachher an einer interkurrenten Erkrankung, eines

ging nach  $1\frac{1}{2}$  Monaten an dem Versuch zu Grunde, zu der Ausschaltung des sympathischen Nervensystems auch die Durchschneidung der Nervi vagi hinzuzufügen, keines aber während eines Versuches oder an den unmittelbaren Folgen desselben.

Ausser einer beträchtlichen Abmagerung, einer Abnahme der Lebhaftigkeit und Fresslust der Thiere habe ich keine auffallende Veränderung an ihnen bemerkt. Insbesondere war der Stuhl völlig normal, d. h. gewöhnlich geformt und ohne makro- oder mikroskopische Beimengung von Blut. Aufgefallen ist mir, dass die Wanderung der Nadeln durch den Darmtract nach Exstirpation der Ganglia coeliaca mehr Zeit zu erfordern schien, nämlich 5—6 Tage, und selbst erst nach 7—8 Tagen fand ich die letzten Nadeln.

An diesen Thieren wurden 7 Versuche angestellt, von denen ich 6 verwerthen konnte. Da die Ausführung und Verwerthung der Versuche, denen nach Vagusdurchschneidung in allen Einzelheiten gleicht, will ich nur einen Versuch ganz, und dann das Gesamtergebnis der übrigen anführen.

Es wurden 24 bezeichnete Nadeln, je 12 m. d. Sp. v. und 12 m. d. K. v. eingeführt und 23 aufgefunden und zwar:

	M. d. K. v.	M. d. Sp. v.	quer
I.	3 k	1 k	
II.	9 (5 k, 4 s)	2 (1 k, 1 s)	
III.	3 (3 s)	3 s	2 k
	15 (8 k, 7 s)	6 (2 k, 4 s)	2 k   23.

Insgesamt wurden 168 Nadeln verfüttert, 157 aufgefunden, davon quer 4, es verbleiben 153, davon m. d. K. v.: 91, m. d. Sp. v.: 36, in unbestimmter Richtung: 26, davon einzeln oder in nur gleichgerichteten Päckchen: 15, zusammen mit auch entgegengesetzt gerichteten Nadeln: 11 und zwar in zwei Päckchen: 6 und 2, 2 und 1, so dass zwei Combinationen möglich sind: Richtung *a*: 8 oder 7, Richtung *b*: 3 oder 4.

Der für die Drehung ungünstigste Fall ist:

M. d. K. v.: 94 (91 + 3)

M. d. Sp. v.: 59 (36 + 15 + 8),

der für die Drehung günstigste:

M. d. K. v.: 114 (91 + 15 + 8)

M. d. Sp. v.: 39 (36 + 3).

Das Mittel beträgt: M. d. K. v.: 104, m. d. Sp. v.: 49, also ca. 2 : 1. Die Erscheinungen, dass die Nadeln mit dem Kopfe voran den Darm rascher durchheilten, dass auch Drehungen von m. d. K. v. eingeführten Nadeln erfolgten, wiederholten sich.

Hervorheben möchte ich noch, dass in keinem Falle, weder nach Vagusdurchschneidung noch nach Exstirpation des Plexus solaris sich eine Verletzung oder Blutung im Magen oder Darne finden liess, dass keine Nadel sich in die Schleimhaut eingebohrt oder sie gar durchbohrt hatte.

Die merkwürdige Erscheinung, dass spitze Fremdkörper den Darmtract durchwandern ohne zu verletzen, sowie dass ein beträchtlicher Theil von ihnen so gedreht wird, dass er unschädlich ist (dass Nadeln mit dem Kopfe voraus zu liegen kommen), hat also auch für den theilweise entnervten Darm Geltung. Der Ausdruck „entnervter Darm“ ist allerdings nur bedingt richtig, bleiben ja doch die Ganglien und Nervengeflechte der Darmwand selbst intact. Auch ist ein Mitspielen der directen Erregbarkeit der Darmmuskulatur nicht ausgeschlossen. Eine Scheidung der Function einerseits der im Darmrohr enthaltenen nervösen, andererseits der muskulösen Organe auf experimentellem Wege liess sich für unsere Frage nicht erbringen, da die Ausschaltung der nervösen Elemente der Darmwand durch Nikotinisirung für den ganzen Darm und für die Dauer eines Versuches vollkommen ausgeschlossen ist.

Die zweite Erscheinung, die Exner beschrieben hat, ist die Dellenbildung im Darne bei Reizung mit einer Spitze. Wo Falten vorhanden sind, z. B. im Magen, lassen sich an ihnen Veränderungen hervorbringen, kleinere Falten verschwinden völlig. Die Reizung geschieht am besten durch ziemlich energisches Streichen und Sticheln mit einem Unterbindungshaken oder einer stumpfen Nadel. Es lässt sich dabei das mechanische Moment nicht völlig ausschliessen, doch ist diese Erscheinung rein mechanisch nicht zu erklären, wie Exner schon hervorgehoben hat.

Es lag nun nahe, den Einfluss des Nervensystems auch auf diese Erscheinung zu studiren und zwar zunächst den der Nervi vagi. Das geschah nun auch in 11 Versuchen. Es wurden dazu theils die vagotomirten Thiere verwendet, in der grösseren Anzahl jedoch ein anderer Weg gewählt. Es wurde am normalen narkotisirten Thiere zunächst das Verschwinden der Falten im Magen, gewöhnlich auch

im Darne geprüft, dann vagotomirt und wieder untersucht und verglichen. Bei dieser Gelegenheit stellten sich individuelle Verschiedenheiten, sowie das Ausbleiben der Reaction in zwei Fällen heraus.

Ich will nun gleich hervorheben, dass es nicht gelang, in dieser Frage zu einem eindeutigen Resultat zu gelangen. Die ersten sechs Versuche machten mich glauben, dass nach der Durchschneidung der Nervi vagi die in Rede stehende Reaction im ganzen Darmtract, speciell auch im Magen, völlig unterbleibe, ein gewiss merkwürdiges und auffallendes Resultat. Ich füge eines meiner Versuchsprotokolle, das vom 16. Januar 1903, an.

„An der narkotisirten Katze wurde der Magen eröffnet. An ihm liessen sich die Hauptfalten nicht zum Verstreichen bringen, dagegen Uebergangsfalten unterbrechen und Grübchen bilden. Nach Durchschneidung der Nervi vagi in der Bauchhöhle liessen sich Falten auf keine Weise unterbrechen oder Grübchen erzielen. Die Schleimhaut zeigte ein eigenthümlich todttes und reactionsloses Verhalten; die Falten liessen sich nur passiv wie bei einem Stück Stoff verschieben, aber veränderten sich nicht.

Nur einmal schien ganz an der Schnittfläche eine Spalte zu verstreichen, wobei jedoch passiver Zug nicht ausgeschlossen werden konnte. Der Unterschied war unverkennbar. Am Dünndarm liessen sich durch Striche mit der Nadel einige Grübchen erzielen, doch ergab eine Stelle, die der kalten Luft ausgesetzt wurde, ganz ähnliche Bildungen. Diese Grübchen konnten auch durch Anspannen der Darmwand zum Verstreichen gebracht werden.“

Im Gegensatz hierzu ein anderes Versuchsprotokoll vom 6. Februar 1903: „Ziemlich prompte Reaction vor Durchschneidung der Vagi, nach Durchschneidung schien die Reaction sich im Allgemeinen träger und langsamer einzustellen, doch liessen sich einzelne Falten mit Sicherheit unterbrechen, auch bildeten sich Grübchen“.

In einem Falle schien die Reaction vor und nach Durchschneidung der Vagi kaum zu differiren.

An Anomalien des Nervenverlaufes in diesen Fällen liess sich schon deshalb nicht denken, weil in einigen die anatomisch-unzweideutigen Vagi am Halse oder in der Brusthöhle durchschnitten wurden. Der Obductionsbefund wies in allen Fällen eine vollständige Durchschneidung der Nervi vagi auf.

Auch wäre es nach meinem subjectiven Eindruck kaum thunlich, den oft eclatanten Unterschied nach Vagusdurchschneidung auf die



Aenderung der Bedingungen, d. h. die längere Dauer des Versuches und die Narkose, den Zutritt der Luft zur Bauchhöhle und den operativen Eingriff als solchen zurückzuführen.

Ich theile diese sich theilweise widersprechenden Ergebnisse tale, quale mit, ohne dass ich eine bestimmte Meinung darüber äussern möchte.

Bei Exstirpation der Ganglia coeliaca war ein Unterschied der Reaction vor und nach der Operation nicht zu bemerken, ebenso wenig nach Bestreichen einzelner Theile des Darmes und Magens mit Nikotinlösung zur Ausschaltung der Nervelemente des Darmes.

Anhangsweise sei noch Folgendes erwähnt: Auch Nadeln, welche 25 mm lang waren, also im Darm der Katze nicht gedreht werden konnten, passirten den Darmintract, ohne Schaden oder Verletzungen anzurichten; diese Nadeln wurden in einem durch festere Kothmassen, Strohhalme und Haare gebildeten Packetchen aufgefunden, hatten ihre Richtung nicht geändert und waren beieinander geblieben. Dabei sei hervorgehoben, dass der contrahierte Katzendünndarm ein offenes Lumen nicht zeigt, der gut gefüllte einen grössten Durchmesser von 12 bis 14 mm aufweist, 2 cm im Durchmesser aber niemals erreicht oder überschreitet.

Als Resultat der Untersuchung fasse ich zusammen:

1. Die von A. Exner beschriebene Umdrehung der Nadeln erfolgt auch nach Ausschaltung der Nervi vagi und des Plexus solaris, muss also auf einen Mechanismus bezogen werden, der im Darm selbst liegt.
2. Auch nach dieser Ausschaltung durchwandern spitze Fremdkörper den Darm, ohne ihn zu durchbohren oder zu verletzen.
3. Die Umdrehung der Nadeln erfolgt nicht nur in dem Sinne, dass Nadeln, die mit der Spitze voran liegen, in die Richtung mit dem Kopfe voran gebracht werden, sondern es findet regelmässig, nur in geringerem Umfang auch der entgegengesetzte Vorgang statt.
4. Ein Einfluss der Innervation auf die Erscheinungen der Dellenbildung und des Verstreichens der Falten lässt sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Hofrath Prof. S. Exner, von dem die Anregung zur vorliegenden Arbeit ausging, und Herrn Prof. Dr. A. Kreidl, unter dessen Leitung die Ausführung geschah, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

---





(Aus der diagnostischen Klinik des Herrn Prof. M. W. Janowski zu St. Petersburg.)

## Ein neuer Typus eines klinischen Anemocalorimeters.

Von

Dr. A. O. Ignatowski.

(Mit 3 Textfiguren.)

Im Jahre 1894 schlug d'Arsonval<sup>1)</sup> einen neuen Typus eines klinischen Calorimeters vor, den er Anemocalorimeter nannte.

Dieser Apparat d'Arsonval's besteht aus einem Filzcyylinder von 2 m Höhe und 80 cm Durchmesser. Am Deckel des Cylinders ist eine Röhre angebracht, die ein empfindliches Anemometer enthält. Der Filz der Wandung reicht nicht ganz bis an den Boden, so dass die Aussenluft in den Apparat unbehindert eindringen kann.

Die zu untersuchende Person sitzt oder steht innerhalb des Anemocalorimeters. Die Aussenluft tritt in den Apparat, streicht an dem Insassen vorbei, wird erwärmt, strömt nach oben und setzt das Anemometer in Bewegung.

Je mehr Wärme vom Untersuchungsobject an das es umgebende Luftmedium abgegeben wird, desto geschwinder dreht sich das Anemometer. Dieses Princip liegt dem d'Arsonval'schen Apparate zu Grunde. Trotz seiner Uncomplicirtheit und der dadurch bewirkten Vereinfachung des calorimetrischen Verfahrens, hat derselbe selbst unter den Landsleuten d'Arsonval's keine Verbreitung gefunden.

Im Jahre 1899 beschloss Prof. M. W. Janowski das Anemocalorimeter auf seine Brauchbarkeit für klinische Zwecke zu prüfen, um eine Klärung dieser Frage herbeizuführen. Dr. Pogodin<sup>2)</sup>, der unter seiner Leitung arbeitete, konnte nicht nur den Nachweis führen, dass dieser Apparat zur Bestimmung der Wärmeabgabe des menschlichen Organismus vollkommen geeignet sei, und zahlreiche Beispiele von Beobachtungen an verschiedenen Personen bringen, sondern stellte auch die Menge der von der Oberfläche des menschlichen Körpers und von der Lunge ausgeschiedenen Dämpfe fest.

1) D'Arsonval, Journ. de physiol. norm. et pathol. 1894 p. 360.

2) Dissertation. St. Petersburg 1899.

Ein Mangel des d'Arsonval'schen Anemocalorimeters besteht darin, dass er für Schwerkranke nicht benutzt werden kann, da letzteren nicht nur das Stehen, sondern auch das Sitzen im Apparat schwer fällt. Ferner hat der Apparat den Nachtheil, dass der eindringende Luftstrom aus den tieferen, kälteren Schichten der Zimmerluft kommt, deren Temperatur oft wechselt.

Diese Umstände bewogen Dr. Mundt, der ebenfalls in der Klinik Prof. Janowski's arbeitete, sich mit der Verbesserung des d'Arsonval'schen Anemocalorimeters zu befassen. Das von ihm construirte Calorimeter entspricht im Princip vollständig dem Apparat d'Arsonval's, unterscheidet sich jedoch in der Form und manchen Einzelheiten von diesem so wesentlich, dass wir genöthigt sind, es besonders zu beschreiben.

Es muss vorausgeschickt werden, dass am Apparat zwei Theile unterschieden werden können: ein äusserer und ein innerer.

1. Den äusseren Theil stellt der Mantel vor, der das eigentliche Calorimeter umgibt und die Gestalt des Ganzen bestimmt.

2. Der Raum für das Untersuchungsobject — das eigentliche Calorimeter — ist der innere Theil. Eine deutliche Vorstellung vom Aussehen des Luftcalorimeters gibt seine Abbildung. Die Einzelheiten der Einrichtung des Raumes für das Untersuchungsobject werden am besten durch die Fig. 2 veranschaulicht, wo das Calorimeter mit dem Buchstaben *K* bezeichnet ist. (Figur 2. *I* Längsschnitt, *II* Querschnitt durch die Mitte des Apparates und Ansicht einer Hälfte der vorderen oder Kopfseitenwand (*A*). Von Aussen sieht der Apparat wie ein grosser Behälter aus. In eine der engen Wände dieses Behälters ist ein Bett (*a*) eingefügt, das herausgerollt werden kann. Am vorderen Theil des Apparates ist am Deckel eine Röhre (*b*) angebracht, deren Endstück die Form eines Trichters hat; in der trichterförmigen Oeffnung gewahrt man das Anemometer (*c*), sein Zifferblatt und seine Flügel. Der übrige grössere Theil des vom Mantel umschlossenen Raumes ist offen, und an einem Querhölzchen hängen in demselben ein Thermometer und ein Hygrometer herab. Wenn man eine Leiter hinansteigt und in den offenen Raum hinschaut, gewahrt man das eigentliche Calorimeter — den Raum für das Untersuchungsobject. Es ist in den Mantelraum gleichsam hineingeschoben, reicht jedoch nicht bis an die hintere Wand desselben, so dass zwischen dieser und dem Calorimeter ein beträchtlicher Raum frei bleibt. Schon im Voraus sei darauf hingewiesen, dass durch die

grosse Oeffnung im Deckel und den soeben beschriebenen Zwischenraum der ventilirende Luftstrom in den inneren Theil des Apparates — den Raum für das Untersuchungsobject — gelangt.

Fig. 1. Ansicht des Calorimeters.

Ferner bemerken wir aussen an beiden Seiten des Apparates je eine in verticaler Richtung aufsteigende Röhre (*d*) von 28 cm Durchmesser, deren unterer Theil in die Seitenwände des Apparates eingefügt ist. Diese Röhren vermitteln gleichfalls die Luftzufuhr und

communiciren mit dem Innenraum des Calorimeters. Wenn wir noch einige Fenster von verschiedener Grösse, mit Doppelscheiben, er-

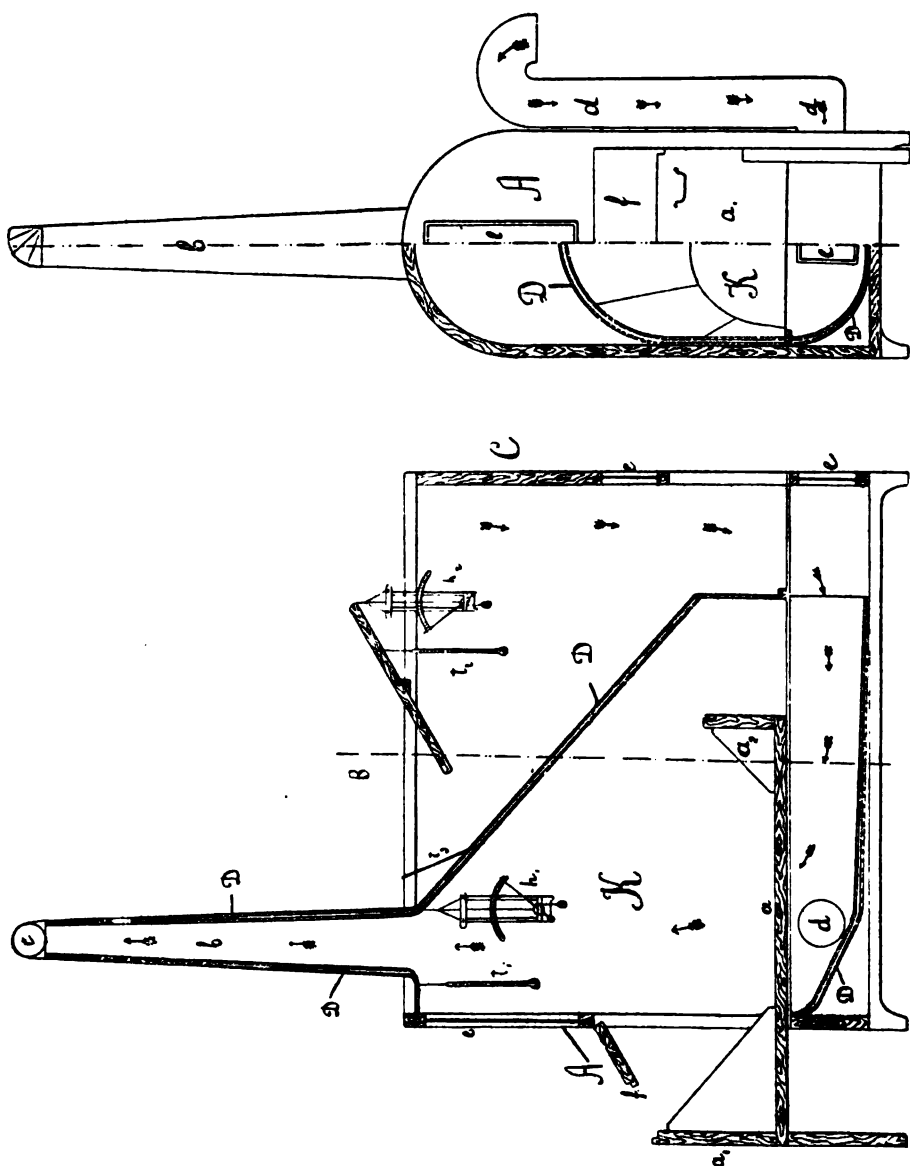


Fig. 2. I Längsschnitt, II Querschnitt durch die Mitte des Apparates und Ansicht einer Hälfte der vorderen Wand. K eigentlicher Calorimeter, A Kopfseitenwand, C Hinterwand, D Ueberzug, a Bett, a<sub>1</sub> Kopflehne, a<sub>2</sub> Fusslehne, b Abzugsröhre, c Anemometer, d Ergänzungsröhre, e Fenster, f Thürklappe, t<sub>1</sub> Thermometer an der Mündung der Abzugsröhre, t<sub>2</sub> Thermometer im Mantelraum (f. mittl. Zimmertemp.), t<sub>3</sub> Thermometer im Raum zwischen Calorimeter und Ueberzug, t<sub>4</sub> Thermometer an der Mündung der Abzugsröhre, h, Hygrooskop im Mantelraum.

wählen, die in die Seitenwände des Apparates eingesetzt sind, so darf die Beschreibung seiner Aussenansicht als vollständig gelten, da bezüglich der Seitenwände und der Hinterwand zu dem Gesagten nichts hinzuzufügen ist.

Die Maassverhältnisse des Apparates sind folgende: Die Länge beträgt 2,28 m, die Breite 0,9 m, die Höhe 1,96 m. Die Röhre ist 1,5 m hoch (siehe die Figur).

Um den für das Untersuchungsobject bestimmten Raum von innen besichtigen zu können, müssen wir das Bett (*a*) herausrollen (zu diesem Zweck ist es am Kopfende mit einem Griff versehen). Wir sehen dann die Innenfläche eines nicht ganz regelmässigen, an den Seiten abgeplatteten, stumpfen Kegels, der auf einer Seite ruht. Die Basis dieses Kegels wird von einem Theil der Vorderwand des Apparates und der Kopflehne des Bettes gebildet; sie hat eine elliptische Form, ihr grösserer Durchmesser misst 160 cm, ihr kleinerer nur 78 cm. In der oberen Wand des Kegels, nicht weit von der Basis, bemerken wir eine runde Oeffnung von 32 cm Durchmesser, die in die bereits erwähnte Röhre (*b*) mit dem Anemometer führt. Das Bett (*a*) theilt den Innenraum des Calorimeters in zwei Abtheilungen, von denen die untere viel kleiner ist als die obere. Die vordere Lehne des Bettes (*a*<sub>1</sub>) und die Klappe (*f*) schliessen den Raum für das Untersuchungsobject vorn gänzlich ab, während die Fusslehne (*a*<sub>2</sub>) nur die obere Hälfte des kleineren hinteren Kegelschnittes ausfüllt. Die untere Hälfte bleibt offen und dient zum Durchtritt der Zimmerluft aus dem Mantelraum in das eigentliche Calorimeter. Die Richtung des Luftstromes wird auf der Zeichnung durch die Pfeile angegeben. Ausserdem gelangt die Zimmerluft in den Raum für das Untersuchungsobject durch die beiden bereits erwähnten Ergänzungsröhren (*d*), deren Mündungen wir in den Wänden des Calorimeters dicht unter dem Bett wahrnehmen.

Die Innenfläche des Calorimeters ist mit blankem Silberpapier austapezirt, was ihr ein glänzendes Aussehen verleiht. Ausser dem Bett befinden sich innerhalb des Apparates ein Thermometer und ein Hygrometer; beide Geräte sind neben der Mündung der Abzugsröhre angebracht.

Von Aussen umgibt das Calorimeter, d. h. den Raum für das Untersuchungsobject, ein Ueberzug (*D*) in der Weise, dass zwischen ihm und der Wandung des Apparates sich überall eine 2 bis 3 cm dicke Luftschicht befindet. Der Ueberzug hat daher genau dieselbe Form wie das Calorimeter, nämlich die eines stumpfen, an den Seiten abgeflachten Kegels. Wenn wir den äusseren Mantel noch in Betracht ziehen, so erweist es sich, dass der Apparat an den Seiten drei Wände, oben und unten jedoch nur zwei hat. Gleich seinen



beiden Hüllen — dem Ueberzug und dem Mantel — ist das eigentliche Calorimeter aus fester, dauerhafter Pappe angefertigt, alle Theile, die als Stütze dienen, d. h. das Gestell aus Holzleisten. Auch die Röhre des Apparates ist von Pappe und doppelwandig. Sie umschliesst eine Blechröhre, in welche das Anemometer fest eingefügt ist. Das Endstück dieser Röhre ist, wie die Abbildung zeigt, gekrümmt und hat einen Luftzieher. Das Bett ist von Holz, ein Ueberzug aus Leder, der mit zahlreichen runden Ausschnitten versehen ist, vertritt die Stelle der Matratze; dank diesen Ausschnitten vertheilt sich die unter dem Bett eindringende Luft auch oberhalb desselben. Wird nun das Untersuchungsobject auf das Bett gelegt, so dringt die Luft von unten durch die Ausschnitte, umspült gleichsam die ruhende Person, wird durch die Berührung mit ihr erwärmt und steigt nach oben. Die hier beschriebene Form des Raumes für das Untersuchungsobject hat den Vorzug, dass das Calorimeter keine Ecken hat, in denen der Luftstrom sich stauen könnte. Von Aussen ist der Apparat mit Oelfarbe angestrichen.

Es sei mir gestattet, in Kürze noch den Raum, in dem der Apparat aufgestellt ist und die bei den Beobachtungen benutzten Hilfsgeräte zu beschreiben.

Der Apparat steht in einem einfenstrigen Raum, der früher als Krankensaal diente und zwei Betten enthielt. Längs der Wand, in der sich das Fenster befindet, ist eine Röhre der Wasserheizung gezogen, und in der Ecke steht ein Calorifer mit einem Wärmerregulator. Auf der gegenüberliegenden Seite, in einiger Entfernung vom Fenster, jedoch nicht dicht an der Wand, ist das Calorimeter aufgestellt.

Die Zimmertemperatur und ihr Constanz sind in der Luftcalorimetrie von grösster Bedeutung.

Wir konnten die Zimmertemperatur auf zweierlei Weise reguliren: entweder mit Hülfe eines zum Zurückschlagen eingerichteten Klappfensters oder mittelst des Regulators am Calorifer; die Bestimmung der Zimmertemperatur wurde an einigen Stellen vorgenommen. Aeusserst wichtig war für uns die Temperatur des in den Apparat eintretenden Luftstromes; sie wurde mit Hülfe des Thermometers ( $t_2$ ) gemessen, das über dem offenen Theil des Mantelraumes hing und galt als mittlere Temperatur des Zimmers. Zur Controle wurden in einiger Entfernung vom Apparat, jedoch in gleicher Höhe wie jenes, noch zwei Thermometer befestigt. Ferner

diente ein Thermometer, das in einer Höhe von ungefähr 18 cm über dem Fussboden angebracht war, zum Messen der Temperatur der tieferen Luftschichten im Zimmer.

Ausserdem wurden noch zwei Temperaturen berücksichtigt: 1. die Temperatur der zwischen Calorimeter und Ueberzug eingeschlossenen Luftschicht; zu diesem Zweck wurde im oberen Theil des Ueberzuges eine Oeffnung gebohrt und ein Thermometer ( $t_3$  auf der Figur) hineingesteckt; 2. die Temperatur im inneren Raum des Calorimeters. Sie wurde mit Hilfe des Thermometers ( $t_1$ ) festgestellt, das in der Nähe der Röhrenmündung hing.

Zur Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes der Zimmerluft und der Luft innerhalb des Apparates benutzte ich, gleich meinen Vorgängern, zwei Hygroskope Saussure's; eines derselben ( $h_1$ ) wurde im Innenraum des Calorimeters in der Nähe der Röhrenmündung fixirt, das andere über dem offenen Theil des Mantelraumes im Zuge des eindringenden Luftstromes. Da jedoch die Hygroskope Saussure's mir während meiner Beobachtungen nicht genügend zuverlässig schienen, beschloss ich, bei weiteren Versuchen das viel genauere Hygrometer Crova's zu verwenden. Der ausserordentliche Vortheil, den uns dieser Apparat gewährt, besteht darin, dass wir ihn ausserhalb des Calorimeters anbringen und handhaben können. Dazu brauchen wir nur das eine Ende eines Gummischlauches in den Apparat einzuführen, das andere Ende aber mit dem Hygrometer zu verbinden, d. h. mit dem Metallröhrchen, durch welches die Luft des Innenraumes zur Untersuchung aufgesogen wird (zur Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes). Trennen wir den Gummischlauch vom Apparat, so sind wir im Stande, auch den Feuchtigkeitsgehalt der Zimmerluft festzustellen. Auf diese Weise ersetzt ein Hygrometer Crova's vollkommen zwei Hygroskope Saussure's.

Bei meinen Untersuchungen benutzte ich das Anemometer Füss's. Die Flügel dieses Apparates sind von Marienglas, das Zifferblatt hat eine Vorrichtung, mittelst welcher es aufgehalten werden kann. Das von uns benutzte Anemometer erwies sich als merkwürdig dauerhaft, im Laufe von drei Jahren bedurfte es kein einziges Mal einer Reparatur; auch in der Genauigkeit seiner Angaben war keine bedeutende Veränderung wahrzunehmen.

### Graduirung des Apparates.

Bevor das Luftcalorimeter zu Beobachtungen benutzt werden konnte, mussten wir es zunächst graduiren, um im Stande zu sein, die Angaben des Anemometers in Calorien umzusetzen. Im Princip bestand die Aufgabe darin, dass im Apparat eine gewisse Wärmemenge entwickelt, die Kraft dieser Wärmequelle beliebig verändert und parallel damit die Veränderungen in der Drehungsgeschwindigkeit des Anemometers beobachtet werden mussten.

Als Wärmequelle benutzte ich die Elektrizität. Der constante Strom einer Accumulatorenatterie wurde durch einen Draht geleitet, der im Apparat befestigt war. Die Erwärmung des Drahtes geschieht nach dem Gesetze Youle's, d. h. die Menge der entwickelten Wärme ( $Q$ ) ist dem Widerstand ( $R$ ) und dem Quadrat der Stromspannung ( $J$ ) proportional.

$$Q = K J^2 R,$$

wo  $K$  der Coëffizient der Proportionalität ist, dessen Grösse davon abhängt, mit welchen Einheiten wir die Wärmemenge, die Stromstärke und den Widerstand messen.

Die Einzelheiten der Anordnung bei der Graduirung und die Methodik der Versuche waren folgende: wir hatten 41 Accumulatoren, d. h. einen Strom von 82 Volt Spannung. Die Accumulatoren waren theils neben, theils hinter einander verbunden. Bei der Construirung des Reostats, der als Wärmequelle diente, hatten wir folgendes im Auge: erstens sollte die wärmeabgebende Fläche möglichst gross sein, desshalb musste ein Draht von solcher Länge gewählt werden, dass er in mehreren Reihen über das Bett gespannt werden konnte. Dann musste vermieden werden, dass der Apparat sich bis zu einer Temperatur erwärmte, die erheblich höher wäre als die Temperatur des menschlichen Körpers.

Als vollkommen geeignet für unsere Zwecke erwies sich ein Draht, der aus einer besonderen Legirung, dem „Kruppin“, hergestellt war. Der Durchmesser seines Querschnittes betrug 0,5 mm. Sein Widerstand gegen den elektrischen Strom, der mit der Wheatstone'schen Brücke gemessen wurde, betrug 119 Ohm.

Der ganze Draht wurde in 39 in einander laufenden Reihen auf einen Holzrahmen gespannt. Die Länge des Rahmens betrug 125 cm, die Breite war verschieden: an einem Ende maass sie 53 cm, am anderen 43 cm. Der Holzrahmen wurde in solcher Weise auf

dem Bett befestigt, dass das breitere Ende an der Kopfseite, das schmalere an der Fussseite lag. Er nahm so viel Platz ein, wie ein Mensch.

Da der Widerstand des Drahtes von 119 Ohm sich als zu hoch erwies, verfuhr ich, um ihn zu vermindern, ohne gleichzeitig den Draht zu kürzen, auf folgende Weise: je drei an einander grenzende Drähte wurden an ihren Enden zusammen an kupferne Platten gelötet. Auf diese Weise bildeten die drei Drähte gewissermaassen einen einzigen Leitungsdraht, jedoch mit bedeutend geringem Widerstand.

Diese combinirten Leiter standen mit einander in Verbindung und bildeten 13 dreifache Drahtreihen. An den entgegengesetzten Enden des ganzen Drahtes wurden Klemmschrauben angebracht, in welche wir gewöhnliche Leitungsdrähte einschraubten. Hierauf wurde der Widerstand des construirten Rheostats genau gemessen; er betrug 12,06 Ohm.

Obgleich wir die Stromstärke durch die Zahl der Accumulatoren graduiren konnten (wie es auch geschah), hielten wir es für geboten, zwecks genauerer Graduierung und zur Verhütung von Veränderungen in der Stromspannung, in den Stromkreis noch einen Wasserrheostat einzuschalten. Die Construction desselben war sehr einfach, doch entsprach er ganz vortrefflich meinen Absichten.

Auf den Boden einer breiten Büchse (Durchmesser 10,5 cm, Höhe 19 cm) wurde eine kleine Eisenscheibe von 8,3 cm Durchmesser gelegt, an welche ein Kupferdraht gelötet war; dieser durch Umwicklung isolirte Draht diente als Leiter und ging durch ein Glasröhrchen hindurch. Ueber der ersten Eisenscheibe befand sich eine zweite, die an einer Schraube mit ziemlich engen Windungen leicht auf und ab ging. Die Büchse wurde mit einer Lösung von Natrii bicarbonici gefüllt und der Rheostat in den Stromkreis eingeschaltet. Nun konnten wir den Strom mit Hülfe der Schraube nach Gefallen reguliren.

Zur Messung der Stromintensität benutzte ich Ampèremeter. Ich besass ein Ampèremeter mit einer Scala bis 2 Amp., ein zweites mit einer Scala bis 5 Amp., und schliesslich für starke Ströme und für den Wechselstrom, von dem unten die Rede sein wird, ein Wärmeampèremeter mit einer Theilung bis 10 Amp. Ausser dem constanten Strom beschloss ich nämlich den Wechselstrom der elektrischen Station zu benutzen. Zur Regulirung wurde derselbe

durch einen Draht rheostat geleitet, und zur Verringerung seiner Intensität schaltete ich einen Ergänzungswiderstand, und zwar einen Lampenrheostat mit 8 Lämpchen ein. Die Lämpchen wählte ich von verschiedener Kerzenstärke. Darauf wurden die Leitungsdrähte des Wechselstromes mit den Drähten des uns bereits bekannten wärmeentwickelnden Rheostats und dem Wärmeampèremeter verbunden.

Im Stromkreis befanden sich also: 1. ein Lampenrheostat, 2. ein Rheostat zur Regulirung des Stromes, 3. ein Wärmeampèremeter und 4. ein wärmeentwickelnder Rheostat.

### Anordnung der Versuche.

Zunächst suchte ich im Apparat das Wärmegleichgewicht herbeizuführen. Dieser Zustand trat ein, sobald die mittlere Zimmertemperatur, d. h. die Temperatur im Mantelraum, die Temperatur der im eigentlichen Calorimeter eingeschlossenen Luft und die Temperatur der Luftschicht zwischen dem Calorimeter und dem Ueberzug auf die gleiche Höhe gebracht waren. Sehr oft musste man, wenn man Morgens zu arbeiten begann, das Calorimeter vorher erwärmen; zu diesem Zweck wurde in dasselbe ein elektrisches Lämpchen auf einige Zeit eingeführt. Hatte man mit dem Apparat längere Zeit nicht gearbeitet, oder war er durch den vorhergehenden Versuch stark erwärmt, so dauerte es geraume Zeit, mitunter auch  $\frac{3}{4}$  Stunden, bis ein stabiles Gleichgewicht der Temperaturen herbeigeführt wurde. Wenn man diesem Umstand nicht Rechnung tragen wollte, würden die Resultate der Versuche beträchtliche Fehler enthalten. Die Fehler bestehen darin, dass wir beim Gebrauch eines nicht genug abgekühlten Apparates vom Anemometer höhere Angaben erhalten, als richtig ist. Dagegen, wenn die Temperatur im Apparat bedeutend niedriger ist, als die Zimmertemperatur, bei der wir zu arbeiten anfangen, werden die Angaben des Anemometers niedriger als die wirklichen Werthe sein.

Wenn das Gleichgewicht der Temperaturen erreicht ist, schliessen wir den Strom. Das Anemometer beginnt sich bald zu drehen, seine Geschwindigkeit nimmt fortwährend zu, wird jedoch nach 30 Minuten nahezu stationär und unterliegt in der Folge nur geringen Schwankungen.

Zur Zusammenstellung mittlerer Daten nahm ich die Angaben des Anemometers von dem Zeitpunkt, wo seine Geschwindigkeit constant wurde.

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Menge der im Apparat entwickelten Wärme und der Geschwindigkeit des Anemometers konnte ich zunächst constatiren, dass die Drehungsgeschwindigkeit des Letzteren von zwei Ursachen abhängt. Der erste derselben ist natürlich die Wärmequelle im Apparat. Jedoch auch bei ein und derselben Wärmequelle kann die Geschwindigkeit des Anemometers eine verschiedene sein, je nachdem, wie die in den Apparat eindringende Luft temperirt ist, d. h. sie hängt auch von der Temperatur der Umgebung des Calorimeters ab. Die mittlere Zimmertemperatur ist aber durchaus keine beständige Grösse, sondern nicht unbedeutenden Schwankungen unterworfen. Dabei genügt bereits eine Veränderung der Zimmertemperatur, die über  $0,2^{\circ}$  beträgt, um die Geschwindigkeit des Anemometers in merklicher Weise zu beeinflussen. Um die Zimmertemperatur auf die gewünschte Höhe zu bringen und sich ihrer Constanz zu sichern, konnte man verschiedene Mittel anwenden: das Klappfenster öffnen, den Regulator des Calorifer's benutzen oder einen transportablen Petroleumofen. Allein, diese Maassnahmen nöthigten mich, auf die gleichmässige Vertheilung der verschiedenen Luftschichten streng zu achten.

Da die Herbeiführung einer constanten Zimmertemperatur so viel Mühe und hauptsächlich so viel Zeit erfordert, wie sie bei klinischen Untersuchungen gar nicht zu Gebote steht, hielt ich es für nothwendig, besondere Versuche zur Bestimmung der für die Zimmertemperatur erforderlichen Correction anzustellen. Zu diesem Zweck benutzte ich eine Wärmequelle von ein und derselben Stärke, veränderte jedoch auf die gewöhnliche Weise die Zimmertemperatur. Ich stellte drei Serien solcher Versuche an für diejenigen Zimmertemperaturen, innerhalb deren Grenzen die Untersuchungen an Menschen vorgenommen wurden, nämlich  $19^{\circ}$ ,  $20^{\circ}$  und  $21^{\circ}$  C. Die Resultate dieser Versuche sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben:

Bei einer mittleren Zimmertemperatur von 19° C.					Bei einer mittleren Zimmertemperatur von 20° C.					Bei einer mittleren Zimmertemperatur von 21° C.				
Nr. des Versuches	Mittlere Geschwindigkeit des Anemometers für 15 Min.	Angaben des Ampèremeters	Calorien nach der Erwärmung des Rheostats		Nr. des Versuches	Mittlere Angabe der Geschwindigkeit des Anemometers für 15 Min.	Angaben des Ampèremeters	Calorien nach der Erwärmung des Rheostats		Nr. des Versuches	Mittlere Angabe der Geschwindigkeit des Anemometers für 15 Min.	Angaben des Ampèremeters	Calorien nach der Erwärmung des Rheostats	
16	438,306	3,4	30,0		4	447,433	3,6	33,62		38	426,400	3,6	33,62	
15	432,810	3,4	30,0		12	439,680	3,6	33,62		35	419,980	3,6	33,62	
9	412,173	3,2	26,56		5	413,550	3,37	29,46		22	379,350	3,2	26,56	
8	388,900	3,0	23,35		6	396,491	3,2	26,56		37	373,525	3,2	25,56	
3	350,408	2,04	18,08		17	394,427	3,2	26,56		36	351,808	3,0	23,35	
10	342,808	2,575	17,2		7	369,758	3,0	23,35		39	338,308	2,815	20,56	
2	330,969	2,575	17,2		20	351,100	2,815	20,56		34	326,785	2,815	20,56	
11	303,971	2,2	12,56		21	341,416	2,815	20,56		43	297,333	2,562	17,025	
24	291,560	2,2	12,56		23	325,036	2,568	17,35		41	265,781	2,3	13,725	
33	255,956	1,863	9,003		28	322,938	2,575	17,2		40	265,069	2,3	13,725	
30	247,647	1,75	7,984		27	321,543	2,562	17,0		42	254,635	2,22	12,78	
					25	293,367	2,3	13,725		18	196,704	1,863	9,003	
					29	282,300	2,2	12,56		19	194,609	1,863	9,003	
					26	275,531	2,2	12,56						
					14	223,373	1,863	9,003						
					31	224,170	1,863	9,003						
					32	223,485	1,863	9,003						
					1	208,667	1,75	7,943						

Um die Zahl der Calorien zu bestimmen, die während der Dauer eines jeden Versuches zur Erwärmung des Rheostates verbraucht wurden, d. h. um die vom Strom erzeugte Wärmemenge zu messen, wandte ich die bereits erwähnte Formel Youle's an.

$$Q = K J^2 R,$$

nach welcher die Menge der erzeugten Wärme ( $Q$ ) dem Widerstand ( $R$ ) und dem Quadrat der Stromspannung ( $J$ ) proportional, und wo ( $K$ ) der Coëfficient der Proportionalität ist, dessen Grösse davon abhängt, mit welchen Einheiten wir die Wärmemenge, die Stromstärke und den Widerstand messen. Nachstehend ein Beispiel der Berechnung:

Nehmen wir an, die Stromstärke betrage 1,76 Amp. Da bekanntlich ein Strom von 1 Amp. Intensität bei einem Widerstand von einem Ohm in einer Stunde 0,864 Calorien erzeugt, und der Widerstand unseres Rheostats 12,06 Ohm beträgt, so folgt hieraus:

$$Q = 0,864 \cdot 1,76^2 \cdot 12,06 \text{ cal.} = 36,48 \text{ cal. per Stunde}$$

oder

$$9,12 \text{ cal. in 15 Minuten.}$$

Die Stromstärke von 1,76 Amp. entspricht, wie die Correctionstafel zeigt, einer mittleren Geschwindigkeit des Anemometers von 208,66 m für 15 Minuten. Setzen wir an Stelle der Stromstärke die ihr entsprechende Wärmemenge, so sehen wir, dass bei einer Wärmeabgabe im Apparat von 9,12 cal. binnen einer Viertelstunde die mittlere Geschwindigkeit des Anemometers für 15 Minuten = 208,66 metr. beträgt.

Die Ergebnisse unserer Versuche stellen also eine Reihe von Calorienwerthen und den ihnen entsprechenden Geschwindigkeiten des Anemometers vor. Auf Grund dieser Daten muss nun ein solches Verhältniss zwischen Wärmemengen und Geschwindigkeiten gefunden werden, dass wir, wenn eine dieser Grössen bekannt ist, auch die entsprechende andere bestimmen können. Es geschieht dies am besten nach der graphischen Methode, die praktisch und einfach ist. Auf einem liniirten und in Millimeter getheilten Papier werden die Daten in solcher Weise aufgezeichnet, dass die Ziffern der Calorien auf der Horizontallinie (Abscisse), die Ziffern, welche die entsprechenden Geschwindigkeiten des Anemometers angeben, auf der Verticallinie (Ordinate) vermerkt werden. Aus den Reihen der aufgetragenen Punkte entstehen Curven, welche nachher zur Umwerthung der Angaben des Anemometers in Calorien dienen. Im Verhältniss



zu einander verlaufen diese Curven sehr regelmässig und sind in ihren mittleren Partien bis zu einem gewissen Grad parallel.

Auf Grund der angestellten Versuche kann man die Frage, innerhalb welcher Grenzen die Geschwindigkeit des Anemometers sich unter dem Einfluss verschiedener Zimmertemperaturen verändert, ohne jede Schwierigkeit beantworten. So beträgt bei einer Wärmeabgabe von 23,35 gr. cal. in einer Viertelstunde die Geschwindigkeit des Anemometers:

Bei einer Zimmertemperatur von 19 ° . . .	389	Differ.
		19
" " " " 20 ° . . .	370	
		18
" " " " 21 ° . . .	352 ]	

Die Differenzen beziffern sich also auf 19 bzw. 18 m. Bei niedrigen Werthen der Wärmeabgabe werden die Differenzen grösser, wobei sie zwischen 20° und 21° bedeutender sind als zwischen 19° und 20°. So beträgt z. B. bei einer Wärmeabgabe von 9 Calorien in einer Viertelstunde die Geschwindigkeit des Anemometers:

Bei einer Zimmertemperatur von 19 ° . . .	250,0	Differ.
		25,83
" " " " 20 ° . . .	224,17	
		29,17
" " " " 21 ° . . .	195	

An der Hand dieser Curven können wir sehr leicht eine Correction der Zimmertemperatur innerhalb der Grenzen von 19° bis 21° vornehmen, oder die erhaltenen Daten auf die Höhe der gewünschten Zimmertemperatur bringen, wobei es gleichgültig ist, ob die Differenz der Zimmertemperaturen einen ganzen Grad oder weniger beträgt.

#### Einfluss der im Apparat entwickelten Dämpfe auf die Geschwindigkeit des Anemometers.

D'Arsonval und andere französische Autoren, die mit dem Luftcalorimeter gearbeitet haben, unterliessen es bei ihren Untersuchungen, die Menge der vom Menschen im Calorimeter ausgeschiedenen Dämpfe und den Einfluss derselben auf die Geschwindigkeit des Anemometers festzustellen.

Da die latente Wärme der Verdunstung eine Grösse darstellt, die entschieden in Betracht zu ziehen ist, beschloss ich, vergleichende Untersuchungen anzustellen. Bereits früher erwähnte ich, dass mir bei meinen Untersuchungen zwei Hygroskope Saussure's und ein Hygrometer Crova's zur Verfügung standen. Ich erinnere daran, dass eines dieser Hygroskope im Raum für das Untersuchungsobject neben der Mündung der Röhre mit dem Anemometer hing, das andere im Zuge des ventilirenden Luftstroms. Auch wies ich darauf hin, dass mittelst des Crova'schen Hygrometers der Feuchtigkeitsgehalt sowohl der Luft im Calorimeter, als auch der Zimmerluft bestimmt werden kann. Ein kleiner Gummischlauch des Hygrometers, der durch die Wand des Apparates geleitet ist (um Luft abzusaugen), mündet in der Nähe des Hygroskops, also ebenfalls neben der Röhrenmündung. Die Nothwendigkeit, während des Versuches aus dem Apparat Luft zur Bestimmung ihres Feuchtigkeitsgehaltes abzusaugen, bringt auf den Gedanken, ob diese Procedur nicht die Geschwindigkeit des Anemometers in irgend welcher Weise beeinflusst. Die Antwort darauf kann auf Grund eines sehr einfachen Versuchs mit Sicherheit ertheilt werden. Der ausgemessene Rauminhalt einer Birne, mittelst welcher die Luft angesogen wird, ist gleich 25 ccm. Jede Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes erfordert höchstens 20 Zusammenpressungen der Birne. Für die Periode der constanten Werthe genügt eine einzige Bestimmung, folglich werden aus dem Apparat maximum 500 ccm Luft abgesogen. Demgegenüber beträgt das Volumen der durch das Anemometer binnen 15 Minuten entweichenden Luft nicht mehr als 5 ccm. Wir entnehmen also dem Apparat zur Ermittlung des Feuchtigkeitsgehalts  $\frac{1}{10000}$  der durch das Anemometer strömenden Luft, d. h. eine Menge, die füglich nicht beachtet werden kann.

Um die Genauigkeit der Angaben der Hygroskope zu bestimmen, verglich ich zuerst die Angaben beider mit einander, und hernach die Angaben jedes einzelnen mit denen des Hygrometers Crova's. Aus einer Reihe von solchen Bestimmungen kam ich zu folgenden Schlüssen.

Soweit die Bequemlichkeit beim Gebrauch dieser Apparate in Frage kommt, müssen wir anerkennen, dass die Bestimmungen der Feuchtigkeit mittelst der Hygroskope Saussure's gar keine Mühe erfordert. Man braucht bloss hinzuschauen und die Angaben zu notiren. Beim Gebrauch des Crova'schen Hygrometers bedarf es

einer gewissen Uebung und eines Zeitaufwandes von Seiten des Untersuchenden. Ausserdem darf man sich auf eine einmalige Bestimmung des Erscheinens und Verschwindens des Taupunktes nicht verlassen, sondern muss der ersten Bestimmung eine zweite unmittelbar folgen und als richtige Angabe das Mittel zwischen beiden gelten lassen. Befolgt man diese Bestimmungsmethode, so kann man, wenn eine gewisse Uebung im Gebrauch des Apparates erlangt ist, sich überzeugen, dass seine Angaben sehr genau sind.

Ein Mangel des Saussure'schen Hygroskopes besteht darin, dass es mit einer geringen Verspätung auf die Veränderungen des Feuchtigkeitsgehaltes der Luft reagirt und ausserdem oft controlirt werden muss. Ist das aber geschehen und der Apparat vollkommen in Ordnung, so zeichnen sich seine Angaben durch grosse Genauigkeit und Beständigkeit aus. Man kann sich davon leicht überzeugen, wenn beide Hygroskope, nachdem man sie controlirt hat, neben einander an der Mündung der Abzugsröhre angebracht werden. Bei den Versuchen an Menschen pflegen wir aus der Veränderung in den Angaben des Hygroskopes auf die Menge der vom Menschen ausgeschiedenen Dämpfe zu schliessen. Um die Genauigkeit dieser Methode zu prüfen, beschloss ich, ein direkt entgegengesetztes Verfahren anzuwenden, d. h. im Apparat eine genau ausgemessene Quantität von Dämpfen zu entwickeln und die Angaben des Hygroskops mit dieser Menge zu vergleichen. Zu diesem Zweck traf ich folgende Anordnung: Der Wechselstrom der Beleuchtung wurde durch einen eigens construirten Wärmer geleitet, der in ein kleines, mit Wasser gefülltes Glasgefäss gestellt war. Das erwärmte Wasser verdunstete im Calorimeter. Die Menge der verbrauchten elektrischen Energie wurde mittelst des bereits beschriebenen Wärmeampèremeters bestimmt. Zur Verringerung der Voltenzahl (105 Volt) schaltete ich einen Lampenrheostat ein, ferner, zwecks genauerer Graduirung der Stromstärke, noch einen Drahrheostat. Mit einem Wort, ich schlug dasselbe Verfahren ein, welches schon früher in Anwendung kam und beschrieben worden ist. Der elektrische Wärmer war folgendermaassen construiert:

Um einen kleinen Cylinder aus Marienglas von 3,8 cm Durchmesser und 5 cm Höhe wurde ein Platindraht von 1,92 m Länge und 0,4 mm Durchmesser gewickelt. Der Widerstand dieses Drahtes gegen den elektrischen Strom betrug 1,86 Ohm.

Da der Draht bei der Umwicklung die Form einer Spirale an-

nehmen müsste, wurde er zur Verhütung der Selbstinduktion doppelt zusammengelegt und erst darauf um den Cylinder gewickelt. Die Enden des Drahtes mündeten in Klemmschrauben, in welche kurze isolirte Leitungsdrähte eingeschraubt waren. Der ganze Wärmer sammt den Klemmschrauben und den Kupferdrähten wog ungefähr 15,16 g. Es wurde auf den Boden eines engen, hohen Glasgefässes hinabgelassen, und in dieses Gefäss mittelst einer Pipette eine bestimmte Menge siedenden oder dem Sieden nahen Wassers eingeführt. Alles zusammen — das Glasgefäss mit dem Wasser und der Wärmer — wurde in den Apparat auf ein besonderes Stativ gestellt und der Wärmer in den Stromkreis eingeschaltet. Indem wir die Intensität des Stromes erhöhten oder verminderten, konnten wir auch die Geschwindigkeit der Verdampfung verändern. Um möglichst gleiche Bedingungen, wie bei den Untersuchungen am Menschen herbeizuführen, war es nothwendig, dem Apparat nicht nur die Dämpfe, sondern auch die gleiche Wärmemenge, wie sie der Mensch abzugeben pflegt, mitzuthemen. Dieser Forderung zu genügen, war natürlich nicht schwer, man brauchte bloss den Strom der Accumulatorenleitung mit dem Thermorheostat zu schliessen. Wie uns schon bekannt ist, zerfällt die Dauer des Versuchs in zwei Perioden. In der ersten ist die Geschwindigkeit des Anemometers am Anfang gleich Null, beginnt dann zuzunehmen, anfangs sehr schnell nach ca. 15 Minuten langsamer; gleichzeitig beschreibt die Temperatur im Apparat dieselbe Curve: Am Anfang ein jähes Ansteigen und darauf eine allmähliche unbedeutende Zunahme.

Die erste Periode ist also eine veränderliche. Unstreitig beeinflussen die Veränderungen innerhalb des Apparates sowohl die Verdunstung, als auch die Wärmeabgabe der im Glasgefäss enthaltenen Flüssigkeit an das es umgebende Medium. Erst in der zweiten Periode — der Periode der constanten Daten — ist die Annahme zulässig, dass die Wärmeabgabe des mit Wasser gefüllten Gefässes, in welche der durch die Verdampfung bewirkte Wärmeverlust mit inbegriffen ist, mit einer gewissen Regelmässigkeit geschieht. Diese zweite Periode tritt erst 25–30 Minuten nach Beginn des Versuches ein. Selbstverständlich ist die Berechnung der Menge der ausgeschiedenen Dämpfe erst von diesem Momente an vorzunehmen. Es muss also festgestellt werden, wieviel Wasser in diesem Moment im Glasgefäss enthalten ist, wobei jedoch weder das Calorimeter geöffnet, noch das Gefäss gewogen werden darf, da

wir dadurch den bei Beginn der zweiten Periode eingetretenen Wärmezustand, die Geschwindigkeit des Anemometers u. a. wesentlich verändern. Aus diesem Grunde musste für die Menge des verdunsteten Wassers die Methode der Selbstwägung angewendet werden. Nach verschiedenen Versuchen gelang es, einen Apparat zu construiren, den wir im folgenden beschreiben.

Der Apparat stellt eine ungleicharmige Waage vor; an dem langen Arm des Waagebalkens ist ein Ring für das Glasgefäss, am kurzen eine Schale für kleine Gewichte befestigt. Der kurze Arm trägt ausserdem ein verschiebbares Gewicht (Reiter), durch dessen Verrückung man die Empfindlichkeit des Apparates innerhalb gewisser Grenzen verändern kann. Ein Zeiger, der am Ende des langen Armes angebracht ist, bewegt sich längs einer in Millimeter getheilten Bogenscala. In einem gewissen Abstand von der Drehungsachse des Waagebalkens ist am langen Arm das eine Ende einer Spiralfeder befestigt, deren anderes Ende an einen besonderen Ständer angeschraubt ist, so dass die Feder sich beim Senken des Waagebalkens ausdehnt. (Auf diese Weise stellt der Apparat die Combination einer gewöhnlichen und einer Federwaage vor.)

In den Ring wird das Glasgefäss mit dem elektrischen Wärmer eingesetzt; von letzterem aus laufen längs des Waagebalkens bis zur Schneide des Prismas isolirte Leitungsdrähte, die in nach unten gebogene Metallplättchen enden. In gleicher Höhe wie das Prisma, zu dessen beiden Seiten befinden sich kleine Metallschälchen, die von der kupfernen Stütze durch vulkanisirte Plättchen isolirt und durch Leitungsdrähte mit den Klemmschrauben auf dem als Unterlage dienenden Brett verbunden sind. Beide Schälchen sind mit Quecksilber gefüllt und in dieses die Metallplatten hineingesenkt, in welche die vom Wärmer längs des Waagebalkens verlaufenden Leitungsdrähte enden. Auf diese Weise sind bei jeder Lage des Hebels Metallcontacte (durch das Quecksilber) gesichert, ohne dass seine Beweglichkeit erheblich beeinträchtigt wird. Dadurch, dass die Spiralfeder sich beim Senken des langen Hebelarmes ausdehnt, bewirkt sie, dass sein Emporsteigen bei allmählicher Verringerung der Beschwerung gleichmässiger geschieht.

Da die Beständigkeit der Feder in Hinsicht ihres Functionirens ungewiss schien, liess ich jedem Versuch eine Controle der Waage vorausgehen. Zu diesem Zweck wurde auf die am kurzen Arm des Waagebalkens befestigte Schale ein Gewicht von 200 g gelegt, und

gleichzeitig in's Glasgefäß mit dem Wärmer statt des Wassers ein Gewicht von entsprechender Schwere gethan, wobei ich mit 120 g anfang. Bei einer solchen Beschwerung hatte der lange Arm die niedrigste Lage. Darauf vermerkte ich, die Beschwerungen nach und nach bis auf 5 g verringernd, die entsprechenden Lagen des Zeigers auf der Scala. Bei einer Beschwerung des Glasgefäßes mit ca. 80 g stieg der Zeiger bis zur Mitte der Scala. Als wir sie von 120 g auf 55 g herabsetzten, beschrieb der Hebel einen Bogen von 310 mm. Auf diese Weise entsprach 1 g Beschwerung im Mittel 5 mm der Scala. Es muss bemerkt werden, dass die Empfindlichkeit der Waage bei Beschwerungen, die den höchsten und tiefsten Lagen des Zeigers entsprachen, am geringsten war. Während der Graduirung der Waage stellte ich auch einige Versuche an. Die Waage wurde in den Apparat gebracht. In's Glasgefäß that ich, statt der Gewichte, Wasser (ungefähr 120 g) von bestimmter Temperatur und schaltete den Wärmer in den Stromkreis des Wechselstromes ein. Darauf wurde das Calorimeter geschlossen und der Versuch nahm den gewöhnlichen Verlauf. Nach Maassgabe der Verdampfungen des Wassers stieg der lange Arm der Waage gleichmässig in die Höhe. Nach 25—30 Minuten nach Beginn des Versuches begann ich die Lage des Zeigers an der Scala in Zeitabständen von 5 Minuten zu notiren. Um die Lage des Zeigers möglichst genau zu bestimmen, benutzte ich ein Fernrohr. Ich erhielt ein bedeutend vergrössertes Bild der Scala, was mir die Möglichkeit gewährte, die Theilungen derselben genau zu unterscheiden.

Nach dem Versuch wurden die erhaltenen Werthe mit den Daten der vorhergegangenen Graduirung (durch Gewichte) verglichen und auf diese Weise der Gewichtsverlust durch Verdampfung ermittelt. Da die Temperatur im Apparat um 4—5° höher ist als die Zimmertemperatur, so war noch die Frage zu entscheiden, ob die Differenz der Temperaturen nicht in den Angaben der Waage zur Geltung kommt. Jedoch erwies es sich, dass bei gleicher Beschwerung des Glasgefäßes der Zeiger stets die gleiche Lage annimmt, gleichviel ob im Apparat oder an einer anderen Stelle des Zimmers. Auf diese Weise können wir die Menge des verdunsteten Wassers bestimmen, indem wir die Daten einfach von der Waage ablesen.

Mit diesen Daten verglich ich die Angaben beider Hygrometer, die am Anfang und am Ende der constanten Periode notirt wurden. Die Differenz zwischen diesen Notirungen stellt die Zunahme der

Dämpfe in 1 cbm der durch den Apparat strömenden Luft vor. Es ist nicht schwer, die Gesamtmenge der im Apparat während der ganzen constanten Periode entwickelten Dämpfe festzustellen. Man braucht dazu bloss die erwähnte Differenz in Dämpfgehalt mit dem Volumen der durch den Apparat gestrichenen Luft (in Kubikmeter) zu multipliciren. Das Volumen der Luft ist das Product zweier Grössen: der Geschwindigkeit des Luftstromes (die mittelst des Anemometers bestimmt sind) und des Flächeninhaltes des Anemometers.

Die Vergleichung der Angaben des Hygrometers mit denen der Waage erwies, dass die grösste Differenz zwischen ihnen 3,7% beträgt. Ferner schien uns die Frage der Klärung zu bedürfen, ob die Beimischung von Dämpfen nicht in irgend welcher Weise die Geschwindigkeit des Anemometers beeinflusst. Um das entscheiden zu können, muss man die Gesamtmenge der im Calorimeter entwickelten Wärme berechnen und dieser Summe die Geschwindigkeit des Anemometers gegenüberstellen. Als Wärmequelle kam in erster Linie der bereits beschriebene Drahttheostat in Betracht. Die durch ihn erzeugte Wärmemenge wollen wir mit  $Q_1$  bezeichnen. Ausserdem wurde die Energie des Wechselstromes zur Verdunstung des Wassers benutzt. Mit Hülfe der bekannten Formel Youle's kann man die vom Wechselstrom entwickelte Wärmemenge, die wir mit  $Q_2$  bezeichnen wollen, leicht berechnen, vorausgesetzt, dass der Widerstand des Wärmers bekannt ist.

Der weitaus grössere Theil dieser Wärmemenge ging in latente Dampfwärme ( $P$ ) über, der übrige Theil bildet den Verlust des mit Wasser gefüllten Gefässes durch Leitung und Strahlung. Wenn wir die Menge des verdunsteten Wassers kennen, sind wir in der Lage, mit Hülfe der Formel Regnauld's die latente Dampfwärme zu berechnen. Dann repräsentirt  $(Q_2 - P) = q_1$  die Wärmemenge, die zu  $Q_1$  hinzugefügt werden muss.

Wir weisen auf eine weitere Wärmequelle hin, die allerdings recht unbedeutend ist. Die Verdunstung beginnt erst, wenn das Wasser eine Temperatur von  $100^\circ \text{C}$ . erreicht hat. Die erzeugten Dämpfe vermischen sich unmittelbar nach erfolgter Veränderung ihres Aggregatzustandes mit der im Apparat befindlichen Luft und kühlen sich bis auf ihre Temperatur ab, indem sie ihr den Ueberschuss an Wärme abgeben. Es ist nicht schwer, die Leistung dieser Quelle zu berechnen.

Gewöhnlich kühlen sich die Dämpfe bis auf  $(100 - 25^{\circ}) = 75^{\circ} \text{ C.}$  ab. Vorausgesetzt, dass 20 g Dämpfe erzeugt werden, deren Wärmecapacität 0,48 beträgt, finden wir nach Multiplication der betreffenden Grössen, dass bei der Abkühlung der Dämpfe  $75 \cdot 20 \cdot 0,48 = 720$  kleine oder 0,72 grosse Calorien frei werden. Bezeichnen wir diese Wärmemenge durch  $q_2$ .

Wir sehen also, dass  $Q_1$ ,  $q_1$  und  $q_2$  die Wärmemengen sind, welche die Drehung des Anemometers hervorrufen, indem sie die Luft im Apparat erwärmen; wir können mit Hülfe des oben beschriebenen Verfahrens feststellen, welche Geschwindigkeit des Anemometers der Summe dieser Wärmemengen ( $Q_1 + q_1 + q_2$ ) entsprechen muss. Bei der Vergleichung der auf diese Weise berechneten Geschwindigkeit (die wir durch  $v$  bezeichnen) mit der wirklich beobachteten, hat sich herausgestellt, dass bei allen Versuchen die beobachtete Geschwindigkeit ( $V$ ) bedeutend grösser ist, als die nach der Summe der Wärmemenge berechnete.

Der Widerspruch, der in diesem Ergebniss enthalten ist, ist darauf zurückzuführen, dass die im Apparat ausgeschiedenen Dämpfe das Gesamtvolumen der durch das Anemometer strömenden Gase um ihr eigenes Volumen vergrössern und dadurch eine Beschleunigung der Drehungen des Anemometers hervorrufen. Theils auf Grund theoretischer Folgerungen, theils mit Hülfe auf empirischem Wege gewonnenen Werthe ist es uns gelungen, folgende Formel zusammenzustellen, mittelst welcher von der beobachteten Geschwindigkeit des Anemometers die Beschleunigung, welche durch das Hinzutreten der Dämpfe zu der durch den Apparat strömenden Zimmerluft bewirkt wird, subtrahirt werden kann:

$$v = V \left[ 1 - M \left( 1 - \frac{h^0}{h} \right) (1 - 0,004 t) \right] \dots B.$$

In der Formel bedeutet  $V$  = die für die Zeiteinheit mittelst des Anemometers beobachtete Geschwindigkeit des Luftstromes. Das gesuchte  $v$  — die ausschliesslich durch die Wärmeabgabe bedingte Geschwindigkeit,  $h^0$  durchschnittliche Elasticität der Dämpfe der Zimmerluft, die in der zweiten Periode des Versuches — der constanten Periode — in den Apparat dringt,  $h$  — die mittlere Elasticität der im Apparat erzeugten Dämpfe für dieselbe Periode,  $t$  — die Temperatur dieser Dämpfe. (Die Elasticität der Dämpfe wird aus physikalischen Tabellen ermittelt.)  $M$  — ist der beständige Coëffi-



cient, der durch eine Reihe von Versuchen bestimmt wurde. Diese Formel, die ich in einer Reihe von Versuchen auf ihre Richtigkeit

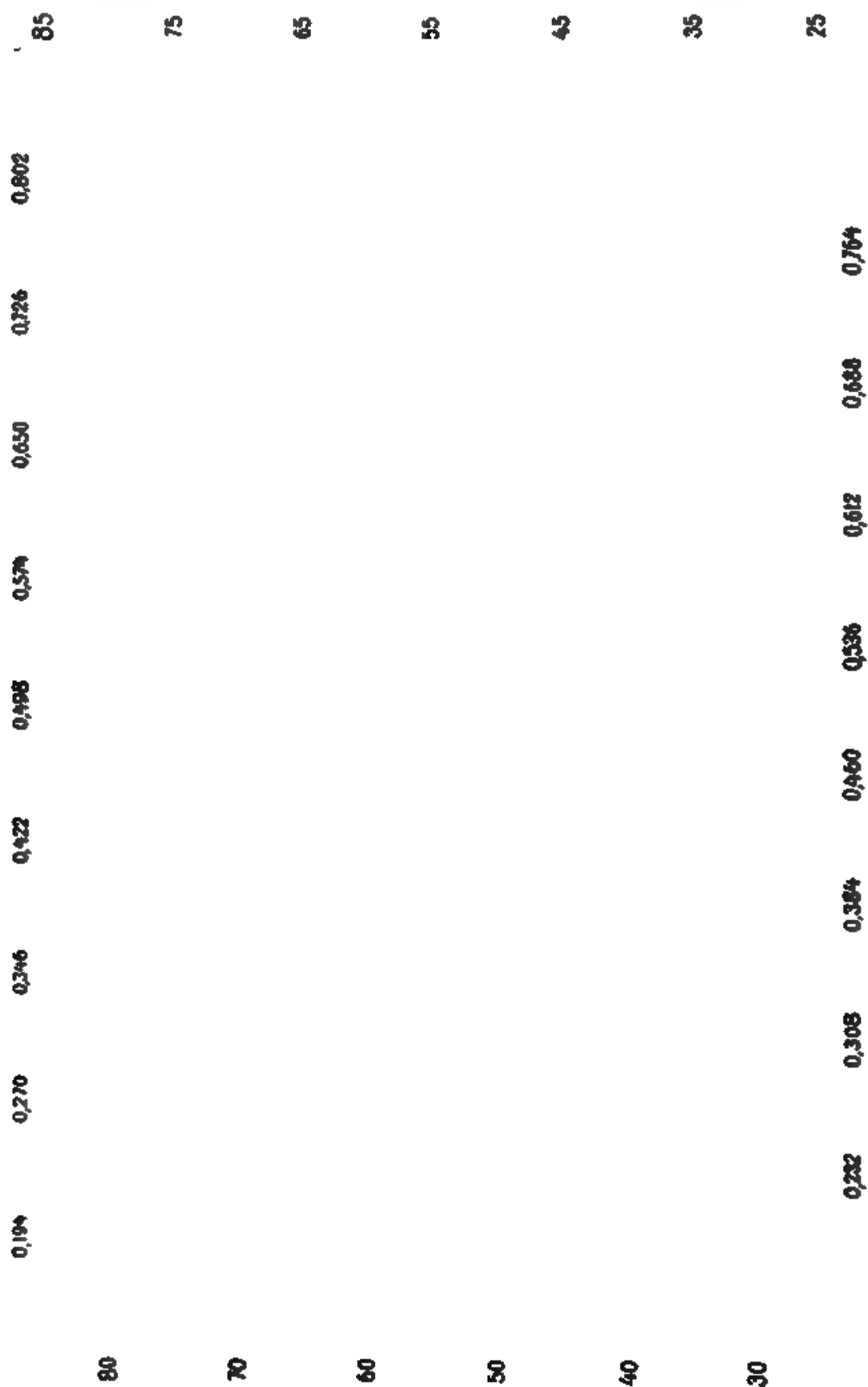


Fig. 4.

prüfte, erwies sich als ausreichend bei denjenigen Versuchen, in welchen die Veränderung der Grössen  $h$ ,  $h^0$  und  $t$  innerhalb gewisser Grenzen eingehalten wurde. Weitere Veränderungen in grösserem Maassstabe zeigten, dass auch der Coëfficient  $M$  in Abhängigkeit vom Feuchtigkeitsgehalt der Luft im Apparat sich verändern kann.

Die Abhängigkeit des Coëfficienten  $M$  vom Feuchtigkeitsgehalt der Luft im Apparat ist auf folgender Tabelle graphisch dargestellt (Fig. 2). Aus derselben ist ersichtlich, dass z. B. bei einem relativen Feuchtigkeitsgehalt von 66 % der Coëfficient  $M = 0,65$  ist.

Aus einer ganzen Reihe von Versuchen konnte ich mich überzeugen, dass durch die Benutzung der Formel  $B$  mit dem Coëfficienten  $M$  so genaue Resultate erzielt werden, dass der Fehler nicht mehr, als  $2\frac{1}{2}$  % beträgt.

Das Anemocalorimeter, welches in Prof. Janowski's Klinik im Gebrauch ist, gibt uns also die Möglichkeit, zu bestimmen:

1. Die Menge der vom Versuchsobject ausgeschiedenen Dämpfe nach Angaben des Hygrometers; 2. die latente Wärme der Verdunstung mittelst der Formel Regnault's, und 3. die gesammte Wärmeabgabe durch die Haut und Athmung nach der Formel  $B$ .

### Anordnung der Versuche an Menschen.

Nicht nur, wenn wir einen Kranken, sondern auch wenn wir einen gesunden Menschen in das Calorimeter bringen, entsteht die Frage, ob die calorimetrische Substanz, d. h. die Luft im Innenraum des Apparates nicht in solcher Weise auf den menschlichen Organismus wirkt, dass die Resultate der Untersuchung dadurch gefälscht werden. Um diese Bedenken zu widerlegen, halte ich es für nothwendig, die Methode der Versuche an Menschen auseinander zu setzen. Die Beobachtungen wurden in den Morgen- und Tagesstunden, zwischen 10 Uhr Morgens bis 3—4 Uhr Nachmittags angestellt. Die Versuchsobjecte, Gesunde wie Kranke, mussten sich den Bedingungen eines regelrechten Hospitalregimes unterwerfen. Sie standen um 7 Uhr Morgens auf, erhielten zwischen  $7\frac{1}{2}$  und 8 Uhr zum Frühstück Thee mit Brod, assen um 12 Uhr zu Mittag und um 6 Uhr das Abendbrot. Die Zusammensetzung und die Quantität der Speisen wurden in Betracht gezogen und nach ihrem Calorienwerth bestimmt, wobei ich die von Dr. Jawein zusammengestellten Berechnungen des Nährwerthes der im St. Petersburger klinischen Militärhospital

verabreichten Rationen benutzte. Die erste Beobachtung pflegte ich ungefähr zwei Stunden nach dem Frühstück anzustellen. Nach beendeter Beobachtung wurde der Kranke einer hydrotherapeutischen Procedur unterzogen, worauf ich auf's Neue die Wärmeabgabe feststellte. Nach der zweiten Beobachtung erhielten die Versuchsobjecte das Mittagessen. Die dritte Beobachtung endlich wurde Nachmittags bis 3—4 Uhr angestellt. Gesunde Versuchsobjecte, die sich vor dem Versuche frei umherbewegt haben, erleiden, wenn sie in den Calorimeter gebracht werden, eine Veränderung ihres Zustandes, da eine relative Ruhe an Stelle der Bewegung tritt. Diese Veränderung des Zustandes muss sich zweifellos auch im Wärme- und Gaswechsel, in der Temperatur, dem Puls und der Athmung äussern. Um diesen von der Veränderung des Muskeltonus hervorgerufenen Schwankungen vorzubeugen, erwies es sich als nothwendig, die Versuchsobjecte vor dem Versuch eine Zeit lang in ruhender oder sitzender Lage verharren zu lassen. Für Kranke, besonders für Schwerkranke, bedeutet der Uebergang vom eigenen Bett auf das Bett im Apparat eine Veränderung des gewohnten Zustandes. Die Untersuchungen wurden in der Regel am nackten Menschen angestellt. Nur selten wurde über die Kranken eine dünne Decke von Musselin gebreitet, denn schon die leichteste Hülle hält die Wärme in hohem Maasse zurück. Andererseits hat es den Anschein, dass, wenn das Versuchsobject unbekleidet in den Apparat gebracht wird, nicht der normale Zustand des Wärmewechsels besteht. Bei normalen Verhältnissen stellt der Mensch durch die Luftschicht zwischen Körper und Kleidung ein künstliches Wärmemedium her, das sich selbst bei bedeutenden Schwankungen in der Umgebungstemperatur nur unerheblich verändert. Indem wir das Versuchsobject in den Apparat bringen, entziehen wir ihm sein gewohntes Medium, da der von aussen eintretende kalte Luftstrom, in die Höhe steigend, die vom Versuchsobject ausgeschiedene Wärme fortführt. Allein diese Erwägungen bestätigen sich, wie wir gleich sehen werden, nicht. Zunächst muss in Betracht gezogen werden, dass bei normaler Wärmeabgabe die Geschwindigkeit der Luftbewegung durch die Abzugsröhre des Apparates nach Angaben des Anemometers nicht mehr als 0,4 m in der Secunde beträgt. Da die Ersatzluft in das Calorimeter durch die ganze Fläche des Bettes eintritt, liegt es auf der Hand, dass ihre Geschwindigkeit auf der Flächeneinheit viel geringer als 0,4 m sein wird. Unter solchen Umständen merkt das im Apparat befindliche

unbekleidete Versuchsobject nichts von der Circulation der Luft, wovon ich mich mehrmals überzeugen konnte. Obgleich der Apparat, wie ich schon früher erwähnt habe, vor dem Versuch erwärmt wird, beträgt die Temperatur in ihm am Anfang des Versuchs ungefähr 20°. Wenn die Versuchsobjecte während der ganzen Dauer des Versuchs in einem so temperirten Raum verweilen müssten, würden sie freilich die Wirkung eines kalten Luftbades verspüren; thatsächlich ist dies nicht der Fall. Da die Luftcirculation im Apparat, besonders in der ersten Hälfte des Versuchs sehr langsam geschieht, steigt die Temperatur im Calorimeter schnell und erreicht nicht selten nach 15 Minuten eine Höhe von 24,5—25° C. (20° R.). Eine solche Temperatur ist für den Menschen, wenn auch nicht behaglich, so jedenfalls erträglich. So oft ich an das Versuchsobject nach beendetem Versuch diesbezügliche Fragen richtete, erhielt ich regelmässig die gleiche Antwort, dass es im Apparat nicht kalt wäre. Auch haben sich weder die Kranken noch die Gesunden über mangelhafte Ventilation im Apparat oder sonstige Beschwerden bei einer Versuchsdauer von 50 Minuten beklagt. Jedenfalls sind selbst bei schwachen Kranken, wie z. B. bei Typhus- oder Recurrenkranken, nach der Krisis niemals ungünstige Erscheinungen in Bezug auf die Herzthätigkeit oder verstärkte Athembeschwerden beobachtet worden.

Die Untersuchung nahm folgenden Verlauf. In demselben Augenblick, wo das Bett in den Apparat geschoben wurde, stellt der Kranke das Thermometer in's rectum oder in die Achselhöhle.

Grossen Werth legte ich auf die Angaben der Rectalthermometer, die ich für die zuverlässigsten hielt. Um die Dauer der Temperaturmessung zu verringern, benutzte ich auch sogenannte Minutenthermometer, doch erwies es sich, dass diese Thermometer nicht vor 5 Minuten, manchmal sogar noch später stationär wurden. Aus diesem Grunde hielt ich es für zweckmässig, den Versuchsobjecten die Thermometer auf 12—15 Minuten einzuführen. Ueblicher Weise wurden die Thermometer jede drei Wochen sowohl mit einander, als auch mit einem Controlthermometer verglichen.

Die ersten Thermometer applicirte ich, also gleich, nachdem der Kranke in das Calorimeter gebracht war, und liess sie 15 Minuten liegen. Darauf wurden sie heraus genommen und die zweiten Thermometer applicirt, die ich ebenso lange liegen liess. Auf diese Weise erhielten wir die Angaben der zweiten Thermometer nach 30 Minuten nach Beginn der Beobachtung. Dieser Zeitpunkt ist für

uns besonders wichtig, weil es gerade dann, d. h. nach 30 Minuten seit Beginn des Versuches, möglich ist, die ersten Daten bezügl. der Drehungsgeschwindigkeit des Anemometers zu erhalten. Sofort nach Herausnahme des zweiten Thermometers oder 5 Minuten nachher stellt das Untersuchungsobject die dritten Thermometer, die es bis zum Schluss des Versuches behielt. Der ganze Versuch dauerte auf diese Weise 40—50 Minuten, von denen 15 Minuten mit Sicherheit für die constante Periode zu rechnen sind. Die Wärmeabgabe während dieser Periode zeigt uns das Anemometer an, und wenn wir die Differenz der Angaben der Thermometer in Betracht ziehen, können wir auch die Wärmeproduction bestimmen.

Die Angaben des Anemometers werden in Intervallen von 5 Minuten notirt; als Durchschnittsgeschwindigkeit des Anemometers in der constanten Periode gilt das arithmetische Mittel von 4 Angaben des Anemometers. Die Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes der Zimmerluft und der Luft im Apparat geschieht am Anfang und am Schluss der constanten Periode. Da das Volumen der durch den Apparat gestrichenen Luft und die Zunahme der Dämpfemenge in einem Kubikmeter dieser Luft in der constanten Periode — aus den Angaben des Anemometers — bekannt ist, können wir feststellen, wieviel die Menge der Dämpfe beträgt, die das Versuchsobject im Laufe dieser Periode ausgeschieden hat. Mit Hülfe der Formel Regnault's bestimmen wir die latente Wärme der Verdunstung, und mittelst der Formel *B* finden wir die Geschwindigkeit des Anemometers, die vom Wärmeverlust des Menschen durch Strahlung und Leitung abhängig ist. Mit Hülfe der Curven, die aus den bei den Graduirungsversuchen erhaltenen Daten entstanden, setzen wir die Werthe der Geschwindigkeit des Anemometers in Calorien um. (Eine Correction der für die Zimmertemperatur erhaltenen Daten ist jedenfalls unerlässlich.)

Auf diese Weise finden wir die gesammte Wärmeabgabe des Menschen. Die Wärmeproduction wird mit Hülfe nachstehender Formel festgestellt:

$$D = Q + 0,83 P (t_2 - t_1),$$

nach welcher die Wärmeproduction (*D*) die Summe zweier Grössen darstellt, von denen die eine (*Q*) die Wärmeabgabe, die andere das Product der Wärmecapacität 0,83 des Gewichts des Untersuchungsobjectes (*P*) und der Differenz zwischen der Körpertemperatur vor und der Körpertemperatur nach der Beobachtung repräsentirt.

Die Wärmeproduction lässt sich nicht ganz genau berechnen. Abgesehen davon, dass der Coëfficient der Wärmecapacität des menschlichen Körpers, der auf  $0,83^{\circ}\text{C.}$  veranschlagt wird, nur eine approximative Grösse ist und von der verschiedenen Beschaffenheit der Gewebe (Reichthum oder Mangel an Fett, dürrig oder gut entwickelte Muskulatur) abhängt, existirt noch eine wichtige Fehlerquelle. Ueber die Veränderungen der Körpertemperatur urtheilen wir gewöhnlich auf Grund der Angaben der Rectalthermometer. Andere Autoren benutzen zu diesem Zweck die Daten der Temperaturmessung der Achselhöhle. Beide Bestimmungsmethoden der Differenz  $t_2 - t_1$  haben zur Voraussetzung, dass die Wärme im ganzen Organismus gleichmässig vertheilt ist. Es braucht wohl nicht gesagt zu werden, dass diese Voraussetzung niemals zutrifft.

Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, dass der Wärmeverlust des thierischen Organismus in directem Verhältniss zur Grösse seiner Körperfläche steht. Die unmittelbare Bestimmung dieser Grösse ist jedoch äusserst schwierig, deshalb benutzt man in der Regel Formeln, die auf empirischem Wege gefunden werden. Die gebräuchlichste ist wohl die Formel Meeh's:

$$S = K \sqrt{P^2},$$

wo  $P$  das Gewicht des Versuchsobjectes in Kubikcentimetern und  $K$  den empirisch gefundenen Coëfficienten, der sich entsprechend der Grösse des Thieres verändert, vorstellt. Beim Erwachsenen ist  $K = 12,3$ , beim Kinde  $= 11,97$ .

Während der Dauer seines Aufenthaltes im Calorimeter pflegt die Körpertemperatur des Versuchsobjectes zu sinken, und zwar die Rectaltemperatur um  $0,2^{\circ}\text{C.}$ , die Achselhöhlentemperatur um  $0,1^{\circ}$ . Bei gesunden Subjecten lässt sich diese Erscheinung regelmässig beobachten, häufig tritt auch eine Verlangsamung des Pulses ein (nicht mehr, als um fünf Schläge). Die Zahl der Athemzüge bleibt unverändert. Die Wärmeproduction während dieser Zeit ist bei normalen Verhältnissen in allen Fällen geringer als die Wärmeabgabe. Die entsprechenden niedrigeren Ziffern der Wärmeproduction sind auf die ruhige Lage des Versuchsobjectes während der Beobachtung zurückzuführen. Sie beweisen auch, dass die Binnenluft des Calorimeters auf den nackten Insassen nicht die Wirkung eines kalten Mediums ausübt, da sonst die Wärmeproduction unter dem Einfluss der niedrigen Temperatur (s. meine Dissertation) gestiegen wäre.

In einigen Fällen beobachtete ich auch die Wirkung des Aufent-

haltes im Apparat auf die Muskelkraft und den Blutdruck an gesunden Menschen. Die Resultate dieser Beobachtungen folgen nachstehend:

Untersuchte Personen	Sphygmomanometer v. Basch's		Tonometer Gärtner's	
	vor der Untersuchung	nach der Untersuchung	vor der Untersuchung	nach der Untersuchung
A	160	155	140	125
A	160	160	140	120
A	165	150	125	120
B	145	140	120	110
B	170	160	120	120

Ich beschränke mich auf diese Anzahl von Messungen, da wir beständig gleiche Werthe erhielten. Der Blutdruck bleibt also nach dem Versuch ebenso stark, wie vor demselben, oder wie es öfter geschieht, sinkt etwas. Eine ausgesprochene Veränderung ist nach Gärtner's Tonometer zu constatiren. Die Muskelkraft bleibt unverändert. Die zur Untersuchung in den Apparat gebrachten Personen fühlten sich in demselben so wohl, dass sie nicht selten einschliefen; sie mussten nachher geweckt werden.

Mit dem oben beschriebenen klinischen Calorimeter habe ich zahlreiche Versuche zur Bestimmung des Temperaturwechsels bei Fieberkranken angestellt. Ausserdem habe ich die Wirkung verschiedener hydrotherapeutischer Procedures in Bezug auf den Temperaturwechsel bei Fiebernden und Fieberfreien beobachtet. Diese Untersuchungen sind in einer besonderen Arbeit niedergelegt und können hier nicht erörtert werden.

Zum Schluss führe ich noch die Daten einiger Versuche an (siehe Tabelle S. 245), die ich mit dem Anemocalorimeter angestellt habe.

Diese vier Versuche wurden zu verschiedener Zeit in den Jahren 1900—1902 an ein und derselben vollständig gesunden Person vorgenommen. Die Bedingungen, als Tageszeit der Versuche, Nahrungsregime und Lebensweise der betreffenden Person, waren jedes Mal fast die gleichen. Die Resultate sämtlicher Versuche stimmten nahezu überein.

Die in der Tabelle auf S. 246 folgenden Beobachtungen wurden an ein und derselben Person angestellt; eine nach einem kalten, die andere nach einem warmen Bade.

Körper- gewicht in Kilo- gramm <i>P</i>	Körper- fläche in 1000 ccm <i>S</i>	Wasserdämpfe		Calorien- zahl, berechnet nach der Formel <i>B</i>	Wärmeabgabe binnen 1/4 Stunde		Körpertemperatur in Intervallen von 15 Minuten		Wärmeproduction in 1/4 Stunde für ein Kilo- gramm des Körper- gewichts
		für 15 Min. in Gramm	latente Dampf- wärme		ge- samte	für 1000 ccm	in recto	in axilla	
69,0	20,7	13,5	7,9	12,1	20,00	0,9	37,5 37,625 36,95	36,65 36,625 36,16	0,183
69,7	20,8	12,0	6,9	14,3	21,27	1,0	37,29 37,32 37,3	36,74 36,79 36,75	0,17
71,2	22,8	10,5	6,0	13,2	19,2	1,03	37,29 37,16 37,1	36,43 36,66 36,5	0,29
70,6	21,0	16,5	9,6	15,15	24,76	1,17	37,55 37,35 37,08	36,55 36,7 36,6	0,21



**Wärmewechsel nach einem kalten Bade.**

1) Vorhergehende Untersuchung.

Name, Zeit des Versuchs	Körper- Gewicht in Kilo- gramm P	Körper- fläche in 1000 ccm S	Wasserdämpfe		Calorien- zahl, berechnet nach der Formel B	Wärmeabgabe in 1/4 Stunde		Körpertemperatur in Intervallen von 15 Minuten			Wärmeproduction in 1/4 Stunde		
			für 15 Min. in Gramm	latente Dampf- wärme		ge- samte	für 1000 ccm	in recto	in axilla		ge- samte	für 1000 ccm	für 1 kg des Körper- gewichtes
A Februar 1900	69,00	20,7	13,5	7,9	12,1	20,00	0,9	87,5 87,075 86,95	86,65 86,625 86,6		12,6	0,61	0,183

2) Nach einem Bade von 20° R. (25° C.). Dauer 10 Minuten.

—	—	—	7,88	4,297	11,45	16,7	0,8	86,84 86,66 86,45	85,39 85,4 85,9		9,422	0,455	0,137
---	---	---	------	-------	-------	------	-----	-------------------------	-----------------------	--	-------	-------	-------

**Wärmewechsel nach einem warmen Bade.**

1) Vorhergehende Untersuchung.

A April 1902	69,35	20,7	10,1	5,86	12,51	18,37	0,88	87,88 87,14 87,0	86,43 86,69 86,61		10,271	0,5	0,148
--------------------	-------	------	------	------	-------	-------	------	------------------------	-------------------------	--	--------	-----	-------

2) Nach einem Bad von 38,5° R. (42° C.). Dauer 10 Minuten.

—	69,00	—	25,9	13,72	9,7	23,42	1,132	87,68 87,3 87,0	87,36 87,0 86,7		6,24	0,3	0,09
---	-------	---	------	-------	-----	-------	-------	-----------------------	-----------------------	--	------	-----	------

Zeit der Unter- suchung	Körper- gewicht in Kilo- gramm <i>P</i>	Körper- fläche in 1000 ccm <i>S</i>	Befinden und Zustand des Kranken während der Beobachtung	Puls	Ath- mung	Wasser- dämpfe		Ca- lorien- zahl, be- rechnet nach der Formel <i>B</i>	Wärmeabgabe in 1/4 Stunde		Körper- temperatur gemessen in Intervallen von 15 Minuten			Wärmeproduction in 1/4 Stunde		
						für 15 Min. in Gramm	latente Dampf- wärme		ge- samnte	für 1000 ccm	in recto	in axilla	ge- samnte	für 1000 ccm	für 1 kg des Körper- ge- wichts	
28. April 1901	65,0	19,88	Am 4. Tage nach Wieder- eintritt des Fiebers. — Blutspirillen Obermeier's. Subjectives Befinden be- friedigt, klagt nur üb. Kopf- schmerzen.	100 94	26 26	15,92	9,20	18,00	27,23	1,37	39,12 39,05 38,95	38,55 38,55 38,3	21,835	1,1	0,32	0,296
1. Mai 11 h 35'	62,8	19,34	Krisis. Reichl. Schweissab- sonderung. Der Schweiss trat um 10 h 30' ein.	120 115	26 24	64,9	37,6	9,6	47,24	2,436	40,6 40,2 39,56	— 38,5 38,2	18,56	0,955		
14. Mai	65,3	19,95	Genesen. Be- finden gut. Kräfte er- starkt.	75 70	20 19	11,99	6,62	11,25	17,87	0,89	37,00 37,15 37,15	36,6 36,65 36,3	17,87	0,896	0,274	

Ich halte es für unmöglich, die erhaltenen Resultate in eingehender Weise hier zu erörtern, und bemerke nur, dass die Veränderungen, welche als Folge der hydropathischen Procedures auftraten, mit Hilfe des Calorimeters bestimmt wurden.

Als Beispiel führe ich noch eine Beobachtung an einem Fieberkranken an:

Nik. S . . . ff, Strassenhändler, 42 Jahre alt, 141 cm hoch, erkrankte am 14. April 1901 am Typhus recurrens. Der erste Anfall hielt sechs Tage an und endete mit der Krisis am 16. April. Die Untersuchung des Wärmewechsels ergab (siehe Tabelle S. 247) vorstehende Resultate.

Ausserordentlich interessant und deutlich ausgesprochen sind in dieser Tabelle die Schwankungen im Wärmewechsel in den Stadien des Fiebers, der Krisis und der Norm. Besondere Beachtung verdienen die Daten der Respiration während der Krisis.

---

## Zur depressiven Kathodenwirkung.

Von

**Dr. K. Bürker,**

Privatdocent und Assistent am physiol. Institut zu Tübingen.

Der von W. Biedermann bearbeitete Abschnitt „Elektrophysiologie“ in den „Ergebnissen der Physiologie“<sup>1)</sup> enthält bei Erörterung der depressiven Kathodenwirkung einige Bemerkungen seines Verfassers über zwei kleinere elektrotonische Arbeiten von mir<sup>2)</sup>, die mich veranlassen, dazu Stellung zu nehmen. Es wurde in diesen Arbeiten, gestützt auf eine Reihe gut stimmender Versuche, die Ansicht ausgesprochen, dass die unter dem Namen der depressiven Kathodenwirkung bekannte, zuerst von Br. Werigo genauer untersuchte Herabsetzung der Erregbarkeit an der Kathode eines polarisierten Froschnerven durch eine im Laufe der Polarisation im Bereich der Kathode entstehende sekundäre Anode bedingt sei.

Es stützt sich diese Ansicht:

1. auf die elektrotonischen Zustände an der Kathode während der Polarisation;
2. auf die Stärke und den Verlauf des extrapolaren katelektrotonischen Stromes;
3. auf die extrapolaren elektrotonischen Zustände an der Kathode nach Oeffnung des polarisierenden Stromes;
4. auf die nach Oeffnung des polarisierenden Stromes in der extrapolaren kathodischen Strecke zu constatierenden Nachströme.

Was nämlich zunächst die extrapolaren elektrotonischen Zustände an der Kathode während der Polarisation betrifft, so sieht man die gegenüber der Norm gesteigerte Erregbarkeit einige Zeit nach schwacher Polarisation und nahezu momentan bei starker Polarisation in herabgesetzte übergehen, und es stimmt diese in den bisher bekannten Punkten

1) Jahrg. 2 Abth. 2 S. 121 ff. Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden 1903.

2) Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 76. 1900 und Bd. 91 S. 373. 1902.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

mit der herabgesetzten Erregbarkeit vollkommen überein, wie sie unter der primären Anode zu beobachten ist. Hier wie dort ist die Erregbarkeit am Pole selbst am meisten herabgesetzt, in der nächsten Umgebung weniger, hier wie dort wird das Maximum der Depression zuerst rascher, dann langsamer erreicht, hier wie dort wird bei mittelstarken und starken Strömen die Umgebung des Poles undurchgängig für einen Reiz.

Bezüglich der Stärke und des zeitlichen Verlaufes des extrapolaren katelektrotonischen Stromes, liegt doch die Annahme einer Gegenkraft, die den Strom so rasch von seiner Höhe herabbolt, ausserordentlich nahe. Man könnte nun verlangen, dass, wenn an der Kathode die erhöhte Erregbarkeit in herabgesetzte übergeht, auch der katelektrotonische Strom sich umkehren soll, aber dieses Verlangen ist ungerechtfertigt, aus Gründen, die in der zweiten Arbeit (S. 383) dargelegt wurden.

Erinnert man sich weiterhin der elektrotonischen Zustände an der Kathode nach Oeffnung des Stromes, die in flüchtigem Anelektrotonus und starkem Katelektrotonus bestehen und die als Umkehr der Zustände während der Polarisierung zu deuten sind, so sieht man auch hier, dass starker Anelektrotonus während der Polarisierung offenbar bestanden hat.

Dem entspricht ferner der starke, dem katelektrotonischen Strom gleichsinnige Nachstrom, welcher der secundären Anode von der Polarisierung her sein Dasein verdankt.

Um nun über die Art des Zustandekommens dieser secundären Anode eine Vorstellung zu gewinnen, wurden verschiedene Versuche an Kernleitern angestellt, aber mit dem Bewusstsein, dass es sich dabei nur um Feststellung derjenigen physikalischen Momente handeln konnte, die zu dem physiologischen Geschehen führen, denn dass ein Platindraht in mit Stärkelösung versetzter Jodkaliumlösung nicht einem Axencylinder mit seinen Umhüllungen gleichkommt, ist doch ohne Weiteres klar.

Dazu schreibt nun W. Biedermann (S. 122): „Wie die grosse Mehrzahl der heutigen Elektrophysiologen steht auch Bürker unter dem Bann einer einseitig physikalischen Auffassung, deren Einfluss auf die Forschung nach meiner Ueberzeugung eher ein hemmender als ein fördernder genannt zu werden verdient. Von neuem erleben wir heute das Auftreten und den beherrschenden

Einfluss einer Lehre, welche darin gipfelt, den Nerven seiner physiologischen Eigenschaften fast völlig zu entkleiden und ihn zu der Rolle eines nur physikalischen Leiters elektrischer Vorgänge zu degradieren, dem kaum noch die Eigenschaften einer lebendigen Substanz zugeschrieben werden.“ — „Heute fasst man den Begriff ‚Elektrotonus‘ rein physikalisch und zwar in höchst einseitiger Weise in dem Sinne, dass es sich dabei lediglich um Polarisationserscheinungen handelt, wie sie auch an künstlichen Modellen (‚Kernleitern‘) nachgeahmt werden können. Man übersieht, ich möchte fast sagen absichtlich, die Thatsache, dass ganz typische ‚elektrotonische‘ Wirkungen an den Polen auch in Fällen beobachtet werden, wo meiner Ansicht nach von Kernleitern gar keine Rede sein kann (marklose Nerven, Muskeln).“ Weiter unten ist dann zu lesen (S. 123): „Es ist sehr charakteristisch, dass Bürker sich immer sofort bestrebt, seiner Auffassung durch Versuche am Kernleitermodell eine rein physikalische Grundlage zu geben, ohne jede Rücksicht darauf, dass ganz analoge Erscheinungen auch unter Bedingungen beobachtet werden, wo jede solche Deutung von vornherein ausgeschlossen erscheint (Muskel).“

Dazu sei Folgendes bemerkt: Es lag Verfasser doch fern, den Nerven seiner physiologischen Eigenschaften zu entkleiden, wohl aber war er bemüht, mit Hilfe von Modellen, wie schon oben erwähnt, zunächst die physikalischen Bedingungen kennen zu lernen, die physiologische Zustandsänderungen im Gefolge haben. Von diesem Standpunkt aus ist von Versuchen mit Kernleitern doch eher ein fördernder als ein hemmender Einfluss auf die Forschung zu erwarten. Wenn auch der Nerv nicht ein reiner Kernleiter ist, so ist doch hier wie dort eine polarisierbare Grenzfläche zweifellos vorhanden, und das scheint mir das Gemeinsame zu sein, was Kernleiter, Nerv und Muskel mit einander verbindet, mögen auch sonst in der Struktur beträchtliche Unterschiede bestehen. Was anders geschieht bei diesen Kernleiterversuchen, als den physikalischen Elektrotonus im Sinne E. Hering's und W. Biedermann's kennen zu lernen, um den physiologischen zu verstehen. Wenn es sich im Nerven auch um Dissimilation und Assimilation, um Reduction und Oxydation handelt, so muss man sich aber ebenso wie bei den Kontrastwirkungen im Auge fragen, wodurch diese Zustände bedingt sind und wie sie wirken.

Wenn weiterhin W. Biedermann schreibt (S. 122): „Elektrotonische Zustände sind Polarisationszustände, sagt Bürker, aber

es muss gleich hinzugefügt werden Polarisationszustände, mit welchen sich physiologische Zustandsänderungen in gesetzmässiger Weise verknüpfen," so ist das ganz meine Ansicht, und ich verstehe nicht, warum W. Biedermann sich so in Gegensatz dazu setzt. Wie innig übrigens bei Elektrotonusversuchen der physiologische Zustand mit dem physikalischen verknüpft ist, und das lässt eben den Werth von Versuchen an Kernleitern und ähnlichen Modellen doch in etwas besserem Lichte erscheinen, geht schon daraus hervor, dass bei geeigneter Versuchsanordnung der physiologische Effect, bestehend in Herabsetzung der Erregbarkeit an der Anode und Erhöhung derselben an der Kathode, solange sich die complicirenden secundären Elektroden noch nicht einmischen, vollkommen Hand in Hand geht mit dem galvanischen Ausdrucke des Elektrotonus, d. h. mit dem Verlaufe der extrapolaren an- und katelektrotonischen Ströme<sup>1)</sup>. Man sieht freilich von diesen Erscheinungen nichts, wenn man den Nerven nicht sehr schonend behandelt, wenn man, wie es vielfach geschieht, den polarisirenden Strom öffnet und wieder schliesst, umkehrt und wieder gleichrichtet aus Gründen, die eben auch wieder ein Kernleiterversuch begreiflich machen kann<sup>2)</sup>.

Und was vollends die Beeinflussung der elektrotonischen Erscheinungen durch Aether, Chloroform u. s. w. betrifft, so hat eben auch hier W. Biedermann an eine Beeinflussung des physiologischen Elektrotonus gedacht, während meine elektrolytischen Versuche auf das deutlichste zeigen, dass eben diese Stoffe den Gang der Polarisation beträchtlich beeinflussen und damit den physikalischen Elektrotonus, der seinerseits erst auf den physiologischen bestimmend einwirkt. W. Biedermann schreibt zwar (S. 151): „Ich muss dem gegenüber meine früheren Angaben durchaus aufrecht erhalten, obschon ich zugebe, dass ihre Beweiskraft durch neuere Beobachtungen von Bürker etwas eingeschränkt wird. Ich kann dieselben zwar in keiner Weise als einen Gegenbeweis der von Hering und mir vertretenen Auffassung gelten lassen, denn diese stützt sich nicht allein auf Narkoseversuche, sondern auf zahlreiche andere Thatsachen. Gleichwohl ist aber mit dem Factum zu rechnen, dass Bürker den Nachweis geliefert hat, dass Aetherzusatz (1 %) bei elektrolytischer Zersetzung von 0,6 %iger NaCl-Lösung oder 2,5 %  $H_2SO_4$

1) A. a. O. Pflüger's Archiv Bd. 81 S. 91 und 97.

2) A. a. O. Pflüger's Archiv Bd. 91 S. 379. ..

in hochgradiger Weise die Menge der abgeschiedenen Producte, d. h. den Gang der Elektrolyse beeinflusst. Die Aetherwirkung wäre daher nicht nur an der lebendigen Substanz zu beobachten, sondern äussert sich unter gewissen Bedingungen auch in ganz ähnlicher Weise in jeder elektrolytischen Vorrichtung. Es ist aber, wie auch Garten bemerkt, fraglich, ob die voraussichtlich minimalen Aethermengen, welche vom Nerven aufgenommen werden, ausreichen würden, um eine entsprechende Veränderung der elektrolytischen Prozesse herbeizuführen.“

Dem kann man aber nur entgegenhalten: Es ist doch von W. Biedermann selbst gezeigt worden, dass die durch den polarisirenden Strom bedingten extrapolaren elektrotonischen Ströme durch Aether so sehr beeinflusst werden, der Aether ist also doch offenbar in genügender Menge vorhanden, um seine Wirkung auf die rein physikalische Seite des Elektrotonus im Sinne W. Biedermann's geltend zu machen. Zudem darf man wohl annehmen, dass die Menge der im Nerven zur Abscheidung gelangenden elektrolytischen Producte gering ist, und dass dann doch relativ grosse Aethermengen, auch wenn absolut wenig Aether in den Nerven gelangt, auf die elektrolytischen Producte wirken.

Nach alledem wird man der physikalischen Komponente des Elektrotonus doch eine grössere Aufmerksamkeit zuwenden dürfen, als W. Biedermann für gut hält, eben im Interesse einer ausreichenden Erklärung der physiologischen Erscheinungen. Den Nerven dabei zu einem reinen Kernleiter zu degradiren, wäre sicher unphysiologisch, und von diesem Standpunkte aus sehe ich, wenigstens was die principielle Behandlung der Frage anlangt, gar keine so grossen Differenzen zwischen der Auffassung von W. Biedermann und der meinigen.

---



## Ueber den Einfluss der Reizstärke und der Belastung auf die Muskelcurve.

Von

Dr. **Adolf Basler** (Tübingen).

(Mit 12 Textfiguren.)

Seit Helmholtz<sup>1)</sup> im Jahre 1850 zum ersten Male die Muskelcontraction graphisch untersuchte, ist die Literatur über dieses Thema ungeheuer angeschwollen. Trotzdem ist der Einfluss der Reizstärke und Belastung auf die Dauer des Anstiegs der Zuckungcurve noch wenig bearbeitet, wenn auch über die Abhängigkeit der Curvenhöhe<sup>2)</sup> und der Latenzzeit<sup>3)</sup> von diesen beiden Factoren sehr eingehende Untersuchungen vorliegen.

Während Fick<sup>4)</sup> den zeitlichen Verlauf der Zuckung „in weiten Grenzen“ für unabhängig hält von der Belastung, geht aus den Untersuchungen von Cash<sup>5)</sup>, der unter Kronecker's Leitung arbeitete, und von Santesson<sup>6)</sup> hervor, dass dieselbe durch die Spannung beeinflusst wird. Santesson untersuchte auch in der-

---

1) H. Helmholtz, Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln u. s. w. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1850 S. 276.

2) A. Fick, Untersuchungen über elektrische Nervenreizung. 1864. — A. Fick, Studien über elektrische Nervenreizung. 1871. — R. Tigerstedt. Mittheilungen aus dem physiologischen Laboratorium des Carolinischen Instituts in Stockholm H. 3 S. 1.

3) R. Tigerstedt, Ueber die Latenzdauer der Muskelzuckung in ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Variablen. Arch. von Du Bois-Reymond 1885 Supplbd. S. 111. Die weitere Literatur ist zu sehen aus W. Biedermann, Elektrophysiologie. Erste Abtheilung S. 94. 1895.

4) A. Fick, Ueber die Aenderung der Elasticität des Muskels während der Zuckung. Dieses Arch. Bd. 4 S. 309. 1871.

5) J. Th. Cash, Der Zuckungsverlauf als Merkmal der Muskelart. Arch. f. Physiol. von Du Bois-Reymond 1880 Suppl. S. 147.

6) C. G. Santesson, Studien über die allgemeine Mechanik des Muskels. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 4 S. 98. 1893.

selben Arbeit die Dauer des Anstiegs der Zuckungcurve bei verschiedenen submaximalen Reizen.

In der Hoffnung, zur Kenntniss der Muskelzuckung etwas beizutragen, untersuchte ich desshalb im Sommer und Winter 1903 den Einfluss der Reizstärke und Belastung auf die Muskelcurve.

Diese Arbeit geschah auf Veranlassung von Herrn Professor v. Grützner, dem ich bei dieser Gelegenheit meinen ergebensten Dank ausspreche für die überaus bereitwillige Unterstützung, die er mir bei meinen Arbeiten zu Theil werden liess und die grosse Liebenswürdigkeit, mit der er mir die Apparate und Bibliothek des Instituts zur Verfügung stellte.

### Versuchsanordnung.

Bei allen Versuchen wurde die Formveränderung des vom Nerven aus gereizten Muskels mit dem Grützner'schen<sup>1)</sup> Federmyographion aufgezeichnet, wobei die Spannung des Muskels durch Anwendung verschieden starker Federn zwischen 1 und 50 g variirt werden konnte. Zur Reizung dienten elektrische Ströme, und zwar sowohl faradische als auch constante. Als Element wurde ein Leclanché verwendet.

Die primäre Spule des von mir benutzten mittelgrossen Inductionsapparates hatte vier Windungen von 0,8 mm dickem, die secundäre 20 Windungen von 0,3 mm dickem Kupferdraht.

Bei Reizung mit dem constantem Strom wurde die Stromstärke durch einen in die Nebenschliessung eingeschalteten geraden Compensator regulirt, dessen Widerstand durch einen 1 m langen und 0,4 mm dicken Eisendraht bedingt war. Bei allen mitgetheilten Versuchen wurde mit absteigenden Strömen gereizt, doch überzeugte ich mich, dass der gleiche Erfolg auch mit aufsteigenden zu erzielen war. Zur Reizung mit constantem Strom bediente ich mich der Grützner'schen<sup>2)</sup> unpolarisirbaren Elektroden. Alle Versuche wurden bei mittlerer Zimmertemperatur ausgeführt.

Da der sonst so bequeme Gastrocnemius einen complicirten Bau aufweist, stellte ich meine Versuche auch noch mit anderen Muskeln,

---

1) P. Grützner, Ein neues Myographion. Dieses Arch. Bd. 41 S. 281. 1887.

2) P. Grützner, Ueber verschiedene Arten der Nervenerregung. Dieses Arch. Bd. 17 S. 242. 1878.

z. B. mit dem Sartorius an, dessen Structur bekanntlich die denkbar einfachsten Verhältnisse bietet.

Um diesen Muskel mit seinem Nerven zu präpariren, schien mir folgendes Verfahren am zweckmässigsten.

Zuerst wird der Plexus ischiadicus angeschlungen, dann der Sartorius in seiner Insertionssehne am Knie durchschnitten und von da aus bis zum Eintritt des Nerven von seiner Unterlage abpräparirt. Hierauf werden gracilis und Semimembranosus von ihrem Knieende an freipräparirt und nach oben geschlagen; dann liegt der Nerv mit allen Verzweigungen auf der Rückseite dieser zwei Muskeln. Man dringt bis zum Ischiadicus in die Tiefe, geht diesem entlang nach oben und durchschneidet das Darmbein. Hierauf wird der Ischiadicus vom Plexus her bis zur Abzweigung des Ram. prof. post. freipräparirt, von wo aus man diesen Nerven, sowie seine Verzweigungen, den Ram. descend. communis u. Ram. ant., von der Unterlage ablöst, bis der letztere sich in den Sartorius einsenkt. Erst wenn der Nerv vollständig isolirt ist, wird der Sartorius in seiner ganzen Länge abpräparirt.

Da der Sartorius sich bei Reizung viel stärker zusammenzieht als der Gastrocnemius, weshalb sich am Ende der Curve oft starke Erzitterungen des Hebels zeigten, war es nöthig, den Abstand des Angriffspunktes des Muskels von der Hebelaxe zu verlängern. So konnten die Erzitterungen vermindert, wenn auch nicht ganz beseitigt werden.

### Reizung mit verschieden starken Inductionsströmen.

Der Muskel wurde mit verschieden starken Oeffnungsinductionsschlägen vom Nerven aus gereizt. Mit schwachen Reizen wurde angefangen, wobei im Verlauf des Versuches die secundäre Spule immer näher gerückt wurde. Je stärker die Schläge waren, um so kürzer war im Allgemeinen die Zeit der steigenden Energie, oder anders ausgedrückt, um so kürzere Zeit dauerte der Anstieg<sup>1)</sup> der Curve, bis die maximale Zuckung erreicht war.

---

1) Ich bediene mich der wohl nicht misszuverstehenden deutschen Ausdrücke „Anstieg“ und „Abstieg“ beziehungsweise „Anstiegs-“ und „Abstiegszeit“ der Muskelcurve, statt der von anderer Seite angewendeten Ausdrücke „Crescente“ beziehungsweise „Culmenzeit“ und „Descrescente“.

Als Beleg seien zwei Versuche in Tabellenform mitgeteilt. Die Zahlen sind nach sorgfältigen Messungen der Curven gewonnen. Da der Zeichenhebel einen Kreisbogen beschreibt, so wurde die Zeit des Anstiegs als horizontale Strecke gemessen, welche einerseits vom Anfang der Curve, andererseits von einem durch den höchsten Punkt der Curve gelegten Kreisbogen mit einem Radius von der Grösse der Hebellänge begrenzt wird. Unter Höhe der Curve ist immer die directe Entfernung des Maximums von der Abscissenachse verstanden.

Um Ermüdungserscheinungen möglichst auszuschalten, liess ich, wie aus den Versuchen zu ersehen ist, jeden Muskel nur sehr wenig Zuckungen ausführen.

**Versuch mit Gastrocnemius. 18. Mai 1908.**

Mittelgrosse weibliche Rana temp. Anfang 2<sup>h</sup> 51', Ende 3<sup>h</sup> 18'. Federspannung 10 g. Rollenabstand zwischen 19 und 22,5 cm. Trommelgang 165 mm = 1 Sec. Die jeweilige Reizstärke ist aus der Curvenhöhe zu ersehen.

Nr.	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
		in mm	in Sec.
1	4,0	14,2	0,086
2	7,5	14,0	0,084
3	8,0	14,0	0,084
4	10,5	12,5	0,076
5	11,0	11,0	0,067

Aus diesem Versuch seien zwei Originalcurven mitgeteilt:

Fig. 1. Rollenabstand 22 cm.



Fig. 2. Rollenabstand 19,4 cm.

Gastrocnemiuscurven bei 10 g Federspannung. 1,65 mm = 0,01 Sec.

**Versuch mit Gastrocnemius. 14. Mai 1903.**

Mittelgrosse männliche Rana temp. Anfang 4<sup>h</sup> 18', Ende 4<sup>h</sup> 36'. Feder-  
spannung 50 g. Rollenabstand zwischen 21 und 23 cm. Trommelgang 165 mm  
— 1 Sec.

Nr.	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
		in mm	in Sec.
1	11,0	14,0	0,084
2	12,0	13,0	0,079
3	13,5	11,0	0,067
4	14,0	10,0	0,061

**Versuch mit Sartorius. 19. Mai 1903.**

Mittelgrosse männliche Rana temp. Anfang 10<sup>h</sup> 30', Ende 10<sup>h</sup> 47'. Feder-  
spannung 1 g. Rollenabstand zwischen 23 und 24 cm. Trommelgang 165 mm  
— 1 Sec.

Nr.	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
		in mm	in Sec.
1	8,3	13,0	0,079
2	14,5	10,0	0,061
3	19,5	7,0	0,042
4	19,6	6,0	0,036

**Versuch mit Sartorius. 5. December 1903.**

Grosse weibliche Rana temp. Anfang 12<sup>h</sup> 3', Ende 12<sup>h</sup> 26'. Feder-  
spannung 10 g. Rollenabstand zwischen 19,5 und 22 cm. Trommelgang 165 mm  
— 1 Sec.

Nr.	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
		in mm	in Sec.
1	8,5	11,5	0,069
2	6,5	9,5	0,057
3	10,0	9,2	0,056
4	11,1	8,5	0,052
5	21,0	8,5	0,052

Fig. 3. Rollenabstand 21,5 cm.

Fig. 4. Rollenabstand 20,2 cm.

Zwei Sartoriuscurven aus obigem Versuch. 1,65 mm = 0,01 Sec.

Es sei aber ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Zeit des Anstiegs mit wachsender Curvenhöhe nicht in allen Versuchen constant abnahm. Sie wuchs — allerdings nur in seltenen Fällen — mit wachsender Curvenhöhe, wenn letztere nahe an ihr Maximum herankam. (Vergl. nächste Tabelle Nr. 4 u. 5).

**Versuch mit Gastrocnemius. 16. Mai 1903.**

Schwächliche weibliche Rana temp. Anfang 10<sup>h</sup> 11', Ende 10<sup>h</sup> 44'.  
Federspannung 10 g. Rollenabstand zwischen 22,8 und 28,8 cm. Trommelgang  
165 mm = 1 Sec.

Nr.	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
		in mm	in Sec.
1	4,0	14,3	0,087
2	7,0	18,9	0,084
3	8,5	12,0	0,073
4	10,0	12,8	0,077
■	10,5	14,2	0,088

Der Vollständigkeit halber stellte ich die gleichen Versuche auch mit Schliessungsinductionsschlägen an, indem ich die Oeffnungsschläge abblendete. Ich erhielt dabei dieselben Ergebnisse.

**Reizung mit verschieden starken constanten Strömen.**

Dieselben Versuche wurden auch mit constanten Strömen ausgeführt. Auch hier zeigten die Zuckungen, welche durch schwache Reize hervorgerufen wurden, einen viel langsameren Anstieg als die durch starke bedingten.

Der Unterschied in der Dauer des Anstiegs betrug in manchen Fällen 0,04 Secunden.

**Versuch mit Gastrocnemius. 12. Mai 1903.**

Grosse männliche Rana temp. Anfang 3<sup>h</sup> 35', Ende 4<sup>h</sup> 23'. Feder-  
spannung 10 g. Trommelgang 165 mm = 1 Sec.

Nr.	↓ Neben- schliessung in cm	Schliessungszuckung			Öffnungszuckung		
		Curven- höhe in mm	Zeit des Anstiegs		Curven- höhe in mm	Zeit des Anstiegs	
			in mm	in Sec.		in mm	in Sec.
1	3,5	4,5	15,0	0,091	—	—	—
2	4,0	5,0	12,0	0,073	—	—	—
3	10,0	10,6	10,0	0,061	—	—	—
4	28,0	10,2	10,0	0,061	3,5	16,0	0,097
5	28,0	10,0	10,0	0,061	4,0	15,0	0,091
6	30,0	10,5	10,0	0,061	4,0	15,0	0,091
7	29,0	10,5	9,8	0,059	4,0	15,0	0,091
8	35,0	10,4	10,0	0,061	4,1	15,0	0,091
9	40,0	10,5	10,0	0,061	5,3	13,2	0,080



Fig. 5. Nebenschliessung 3,5 ↓, 1,65 mm = 0,01 Sec.



Fig. 6. Nebenschliessung 10 ↓, 1,65 mm = 0,01 Sec.

Zwei Originalcurven aus demselben Versuch. Dieselben entsprechen den  
Versuchsnummern 1 und 3.

**Versuch mit Sartorius. 20. Mai 1903.**

Sehr grosse weibliche Rana temp. Anfang 4<sup>h</sup> 12', Ende 4<sup>h</sup> 20'. Feder-  
spannung 2 g. Trommelgang 165 mm = 1 Sec.

Nr.	↓ Neben- schliessung in cm	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
			in mm	in Sec.
1	7,5	24,0	9,0	0,054
2	4,0	23,0	10,0	0,061
3	3,0	14,0	12,0	0,073
4	2,5	12,0	13,7	0,083

Versuch mit Sartorius. 18. Mai 1908.

Mittelgrosse weibliche Rana temp. Anfang 11<sup>h</sup> 25', Ende 11<sup>h</sup> 45. Feder-  
spannung 10 g. Trommelgang 165 mm = 1 Sec.

Nr.	↓ Neben- schliessung in cm	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
			in mm	in Sec.
1	3,0	10,0	16,0	0,097
2	5,0	12,2	14,0	0,084
3	5,5	16,5	14,0	0,084
4	7,0	24,0	10,0	0,061

Auch aus diesem Versuch seien zwei Curven mitgetheilt.



Fig. 7. Nebenschliessung 3 +.

Fig. 8. Nebenschliessung 7 +.

Sartoriuscurven. 1,65 mm = 0,01 Sec.

Öffnungszuckung.

Auch die Curven der Öffnungszuckungen wurden genau gemessen, wobei sich bei den von mir angewendeten Stromstärken herausstellte, dass sich dieselben zu den zugehörigen Schliessungszuckungen hinsichtlich ihrer Anstiegsdauer ebenso verhielten wie schwache Schliessungszuckungen, was aus Versuch Seite 260 und aus umstehender Abbildung zu ersehen ist.





Fig. 9. Schliessungs- und Öffnungszuckung.

Zusammengehörendes Paar von Schliessungs- und Öffnungszuckung. 1,65 mm  
= 0,01 Sec.

Aus dem Versuch vom 12. Mai 1903 auf Seite 260 geht ausserdem hervor, dass auch die Öffnungszuckungen unter sich hinsichtlich der Abhängigkeit ihrer Anstiegsdauer von der Reizstärke sich ebenso verhalten wie die Schliessungszuckungen unter sich.

Aus meinen Versuchen ergibt sich also, dass der Anstieg um so langsamer erfolgt, je schwächer der Reiz ist. Mit dieser Behauptung stehe ich in einem gewissen Gegensatz zu Santesson, der nur einen sehr geringen Einfluss der Reizstärke auf die „Culmenzeit“ zugibt und sogar bei schwachen Reizen eine kürzere Anstiegszeit beobachtete als bei maximaler Reizung.

Wo die Abweichung von den Beobachtungen Santesson's berührt, vermag ich nicht zu sagen, doch dürfte eine gewisse Erklärung darin zu suchen sein, dass Santesson curarisirte Muskeln direct reizte, während bei meinen Versuchen die Reizung stets vom Nerven aus erfolgte. Die directe Muskelreizung aber hängt, wie weiter unten (siehe S. 265) noch näher gezeigt wird, von vielerlei nicht leicht zu übersehenden Umständen ab.

#### Verschiedene Spannung und Belastung.

Wie schon früher erwähnt, stellte Cash gelegentlich anderer Untersuchungen fest, dass bei maximaler Reizung die Zuckungsdauer um so kürzer wird, je grösser die Belastung ist. Nach seinen Curven wurde bei stärkerer Belastung nicht nur die Gesamtzuckungsdauer kürzer, sondern auch die Anstiegszeit.

Bei Wiederholung dieser Versuche gelangte ich zu dem abweichenden Ergebniss, dass der Anstieg um so langsamer erfolgt, je stärker der Muskel gespannt ist.

Zum Beweis der Richtigkeit meiner Behauptung seien zwei Versuche in Tabellenform mitgetheilt.

**Versuch mit Gastrocnemius. 9. December 1903.**

Grosse weibliche Rana temp. Anfang 5<sup>h</sup> 35', Ende 6<sup>h</sup>. Maximale Reizung mit Inductionstrom. Rollenabstand 17 cm. Trommelgang 120 mm = 1 Sec.

Nr.	Feder- spannung in Gramm	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
			in mm	in Sec.
1	3	12,2	7,0	0,058
2	5	12,8	8,0	0,067
3	10	12,8	8,5	0,071
4	15	12,8	8,5	0,071
5	20	12,8	8,5	0,071
6	50	11,6	9,0	0,075

**Versuch mit Sartorius. 10. December 1903.**

Grosse weibliche Rana temp. Anfang 4<sup>h</sup> 5', Ende 4<sup>h</sup> 25'. Maximale Reizung mit Inductionstrom. Rollenabstand 17 cm. Trommelgang 120 mm = 1 Sec.

Nr.	Feder- spannung in Gramm	Curvenhöhe in mm	Zeit des Anstiegs	
			in mm	in Sec.
1	1	20,1	7,9	0,066
2	2	19,0	8,2	0,068
3	3	17,2	8,2	0,068
4	5	15,3	8,4	0,07
5	10	11,0	9,1	0,076
6	15	8,5	9,1	0,076
7	20	7,9	10,0	0,083

Dass diese Thatsache auch für die anderen Muskeln zutrifft, mögen zwei Curven des Triceps bei verschiedener Spannung beweisen.

Fig. 10. Federspannung 20 g.

Fig. 11. Federspannung 50 g.

Reizung in beiden Fällen mit absteigendem constantem Strom. Nebenschliessung 30 cm. Die beiden Curven wurden am 11. Mai 1903 vom Triceps einer grösseren weiblichen *Rana temp.* gewonnen.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Santesson, dessen Untersuchungen sich jedoch auf grössere Gewichts differenzen bezogen.

### Curven verschiedener Muskeln.

Obgleich, streng genommen, nicht zu meinem Thema gehörend, controlirte ich auch den Hauptversuch von Cash, wonach verschiedene Muskeln wie Gastrocnemius, Triceps und Gracilis sich in ihren Contractionscurven unterscheiden. Nach Cash verhalten sich Triceps und Semimembranosus-Gracilisgruppe in ihrem Zuckungsverlauf sehr ähnlich, während der Gastrocnemius sich dadurch unterscheidet, dass das Maximum seiner Curve erst nach viel längerer Zeit erreicht wird.

Wie nun aber ein Blick auf nebenstehende, aus meinen Versuchen gewonnene Figur zeigt, stimmen bei etwa verhältnissmässig

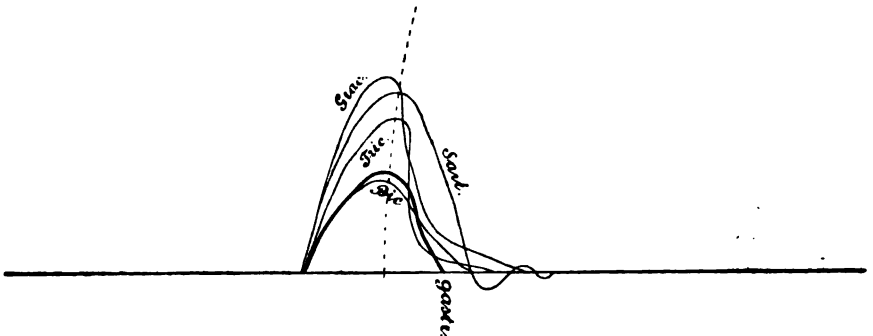


Fig. 12. 2,00 mm = 0,01 Sec. Die punktirte, bogenförmige Linie, die durch die höchste Stelle der Gastrocnemiuscurve gelegt ist, entspricht der Aufwärtsbewegung des Schreibhebels bei stehender Trommel. Spannung von Gracilis und Triceps 20, Gastrocnemius 10, Sartorius und Biceps 1 g.

gleicher Belastung die Curven von Triceps und Gastrocnemius im Stadium der steigenden Energie — mit Ausnahme der durch die verschiedene Faserlänge bedingten Höhe — vollständig überein. Nur die Gracilisgruppe zeigt einen etwas schnelleren Anstieg.

Auf der Figur sind auch die von Cash nicht untersuchten Curven von Biceps und Sartorius aufgenommen, deren Anstieg ebenfalls gleiche Zeit in Anspruch nimmt, wie der der Gastrocnemiuscurve.

Doch möchte ich diesem Vergleich der verschiedenen Muskeln keinen allzu grossen Werth beilegen, denn die gleichen Muskeln verschiedener Frösche geben mitunter eine ziemlich abweichende Curve. Indessen scheinen mir die in der Abbildung wiedergegebenen Beziehungen dem Verhalten der meisten Muskeln zu entsprechen. Namentlich erwies sich die Gracilisgruppe in allen Versuchen flinker als die anderen Muskeln.

Da Cash stets mit grünen Fröschen (*Rana esculenta*) arbeitete, während ich zu meinen Versuchen nur Temporarien verwendete, so verschaffte ich mir auch grüne Frösche und bemühte mich, unter den gleichen Bedingungen zu arbeiten wie Cash. So benutzte ich Gewichtsbelastung statt der sonst von mir angewandten Federspannung, aber immer fand ich meine früheren Resultate bestätigt.

Dass die Ergebnisse von Cash so verschieden waren von den meinigen, kann vielleicht dadurch erklärt werden, dass er den Muskel nicht nur indirect vom Nerven aus reizte, sondern auch unmittelbar und sich, wie es scheint, vielleicht wesentlich an die Ergebnisse der letzteren, viel bequemeren Reizung gehalten hat.

Für die Fälle aber, wo der Muskel direct gereizt wurde, könnte eine Erklärung in folgendem Umstand zu suchen sein:

Der stark belastete Muskel ist gedehnter, in Folge dessen auch dünner als der wenig belastete. Der durch den ersteren gehende Strom besitzt daher auch eine grössere Dichte. So wird der stark belastete Muskel intensiver gereizt, wodurch sich, wie meine obigen Versuche zeigen, eine grössere Anzahl der flinken Elemente contrahirt.

Ganz ähnlich verhält es sich auch mit dem Vergleich der verschiedenen Muskeln. Aus dem eben besprochenen Grunde werden diejenigen Muskelfasern, welche zufällig an der dünnsten Stelle des Muskels liegen, stärker erregt als die übrigen.

Schliesslich wechselt noch der Reizort mit der Richtung des Stromes und wird, wenn der Muskel, wie vielfach der Fall, innere Sehnen (Inscriptionen) enthält, sogar noch an die verschiedensten Stellen verlegt, kann also bald langsame, bald schnelle Muskeln treffen.

Dies ist auch der Grund, wesshalb ich für meine Versuche immer die Reizung vom Nerven aus wählte, da auf diese Weise alle Fasern — an welcher Stelle des Muskels sie sich auch befinden — offenbar den gleichen Impuls erhalten.

### Erklärung der Versuchsergebnisse.

Zur Erklärung meiner Resultate darf man wohl auf die zuerst von Grützner<sup>1)</sup> beobachtete Thatsache zurückgreifen, dass die Froschmuskeln aus zweierlei Fasern bestehen, nämlich dicken und dünnen. Man kann dann annehmen, dass die durch elektrische Ströme leicht erregbaren Fasern sich langsam zusammenziehen, während die schwer erregbaren als die flinken Elemente zu betrachten sind.

Es erübrigt jetzt also nur noch festzustellen, welches die leicht und welches die schwer erregbaren Fasern sind.

Eine der bekanntesten Erscheinungen aus der Muskelphysiologie des Frosches, welche sich in dieser Frage verwerthen lässt, ist das Ritter-Rollett'sche Phänomen. Bei diesem Versuch contrahiren sich bekanntlich bei Tetanisirung des Ischiadicus mit schwachen Inductionsströmen, die nach früheren Arbeiten<sup>2)</sup> aus überwiegend dünnen Fasern bestehenden Beuger, während bei Reizung mit stärkeren Strömen der ganze Schenkel in Streckung übergeht. Schon aus dieser Thatsache lässt sich schliessen, dass die dünnen Fasern leichter erregbar sind als die dicken.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. v. Grützner stellte ich diesen Versuch unter physiologischer Kochsalzlösung an. Dabei benutzte ich einen mit physiologischem Wasser gefüllten Blechtrog, dessen vordere Wand aus einer Glasplatte bestand. In diesen Trog wurde das mittelst einer Klemme vertical an einem Stativ befestigte Froschpräparat von oben her so tief herabgelassen, dass der Ischiadicus sich eben noch über der Flüssigkeit befand. Während der Reizung wurde die Bewegung des Froschschenkels durch die Glasplatte beobachtet. Bei diesem Verfahren lassen sich die verschiedenen, sehr ausgiebigen Phasen der Bewegung ausserordentlich schön wahrnehmen.

Ein anderer Versuch, um die Erregbarkeit der beiden Faserarten festzustellen, gründet sich auf die von Grützner<sup>3)</sup> festgestellte

1) P. Grützner, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. Recueil zoologique Suisse 1884 p. 665.

2) K. Bonhöffer, Ueber einige physiol. Eigenschaften dünn- und dick-faseriger Muskeln u. s. w. Dieses Archiv Bd. 47 S. 125. 1889. — A. Basler, Ueber die Art des Absterbens verschiedener quergestreifter Muskeln bei erhöhter Temperatur. Inaug.-Diss. Tübingen 1902.

3) G. Zenneck, Ueber die chem. Reizung nervenhaltiger u. s. w. Skelettmuskeln. Dieses Arch. Bd. 76 S. 21 u. 56. 1899.

Thatsache, dass der Sartorius des Frosches in seinen vorderen Theilen aus überwiegend dünnen, hinten dagegen aus überwiegend dicken Fasern besteht. Zu diesem Versuch wurde an einem, in der üblichen Weise enthäuteten Froschschenkelpräparat der Sartorius von seiner Insertionssehne am Knie, dann von seinem Ursprung am Becken aus sorgfältig bis zu der an seiner medialen Seite gelegenen Eintrittsstelle des Nerven abpräparirt, so dass der Muskel nur noch durch wenig Bindegewebe, in welchem der Nerv verlief, mit seiner Unterlage im Zusammenhang war. Um störende Bewegungen des Unterschenkels zu vermeiden, wurde unterhalb der Eintrittsstelle des Nerven der Schenkel abgeschnitten. Hierauf wurde der Plexus ischiadicus präparirt, das Präparat unter physiologischer Kochsalzlösung befestigt und der Ischiadicus mittelst Platinelektroden, welche mit einem Inductionsapparat in Verbindung standen, tetanisch gereizt. Bei schwachen Strömen krümmte sich der Sartorius concav nach der vorderen Fläche; sobald aber die Ströme um ein Geringes verstärkt wurden, zuckte der Muskel pfeilschnell in seiner Totalität zusammen.

Ein ähnliches Verhalten des Gastrocnemius erwähnt Grützner schon in seiner Arbeit „Ueber die Reizwirkungen der Stöhrerschen Maschine auf Nerv und Muskel“<sup>1)</sup> wie folgt:

„Reizen wir z. B. vom Nerven aus den Wadenmuskel eines Frosches mit schwachen Strömen, so zuckt der Muskel blitzartig zusammen, die Achillessehne steigt bei der Tetanisirung in die Höhe und ein wenig seitwärts. Reizen wir stark, so hebt er sich wesentlich nach hinten und zwar in bedeutendem Grade. Sitzt man gerade zweckmässig vor dem Muskel, so bewegt er sich einmal, wie es scheint, ganz nach rechts, im anderen Fall ganz nach links. Das ist nicht anders zu erklären, als dass eben in dem Muskel je nach der Art der Reizung verschiedene Antheile desselben in Thätigkeit gerathen.“

Nehmen wir nun an, dass die leicht erregbaren dünnen Fasern zugleich die langsamen Elemente sind, die schwer erregbaren dicken dagegen die flinken, so ist damit eine Erklärung für alle von mir beschriebenen Versuche gegeben. Diese Auffassung stimmt auch vollkommen mit der von Bonhöffer<sup>2)</sup> gezeigten Thatsache überein, dass die aus überwiegend dünnen Fasern bestehenden Muskeln der

1) P. Grützner, Dieses Arch. Bd. 41 S. 278. 1887.

2) K. Bonhöffer, Ueber einige physiol. Eigenschaften dünn- und dick-faseriger Muskeln u. s. w. Dieses Arch. Bd. 47 S. 125. 1889.

Kröte viel träger sind als die des Frosches, und mit der langsamen Contraction des wesentlich aus dünnen Fasern bestehenden Hyoglossus, der sich bei Reizung wie ein Wurm krümmt. Dies Verhalten des Hyoglossus wurde schon von Marey<sup>1)</sup> beobachtet.

Wenn nach Tigerstedt<sup>2)</sup> die Latenzdauer für schwache Reizung eine grössere ist als für starke, so dürfte aus dieser Thatsache hervorgehen, dass die dünnen, sich langsam zusammenziehenden Fasern auch noch eine grössere Latenzdauer haben als die dicken.

### Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Bei schwachen, vom Nerven aus stattfindenden elektrischen Reizen (faradischen und galvanischen) findet eine viel langsamere Contraction des Froschmuskels statt als bei starken. Dies gilt für mittlere, den verschiedenen dicken Muskeln entsprechende Spannungen bezw. Belastungen.

2. Bei starker Federspannung oder Gewichtsbelastung zieht sich bei maximaler indirecter Reizung der Muskel langsamer zusammen als bei geringer.

3. Die verschiedenen von mir untersuchten Muskeln brauchen bei verhältnissmässig gleicher Spannung und maximaler indirecter Reizung annähernd dieselbe Zeit zu ihrer Verkürzung. Nur die Gracilisgruppe scheint etwas flinker zu sein. Die Höhe der Zuckungen hängt natürlich von der Faserlänge der verschiedenen Muskeln ab.

4. Die leicht erregbaren Fasern sind die dünnen, denn:

5. Der Sartorius zuckt und krümmt sich bei indirecter Reizung mit schwachen elektrischen Strömen nach vorn, bei Verstärkung der Ströme aber zuckt er in seiner Totalität nach oben. Vorn aber liegen die dünnen, hinten die dicken Fasern.

6. Da sich aber in Folge schwacher indirecter Reizung der Muskel langsamer zusammenzieht als in Folge starker (s. Nr. 1), so ist anzunehmen, dass die leicht erregbaren Fasern langsamer, die schwer erregbaren schneller zucken.

7. Die dünnen Fasern des Froschmuskels sind hiernach leichter erregbar, zucken aber langsamer. Die dicken Fasern sind dagegen schwerer erregbar, zucken aber schneller.

1) Marey, Du Mouvement dans les fonctions de la vie. 1868.

2) R. Tigerstedt, Ueber die Latenzdauer der Muskelzuckung u. s. w. Arch. f. Physiol. von Du Bois-Reymond 1885 Suppl. S. 111.

## Ueber Ernährung und Verdauung der Bienenmotte (*Galleria mellonella*).

Von

**N. Sieber.**  
(Aus dem chem. Laboratorium d. k.  
Institutes für experim. Medicin zu  
St. Petersburg.)

und

**S. Metelnikow.**  
(Aus dem zoolog. Laboratorium d.  
k. Akademie der Wissenschaften zu  
St. Petersburg.)

Die Raupen der Bienenmotte leben bekanntlich in Bienenstöcken und nähren sich von Waben, wobei schon seit langer Zeit beobachtet worden ist, dass sie diejenigen Waben bevorzugen, welche viele von den Bienenpuppen verlassene Hüllen enthalten. Ausserdem wird berichtet, dass die Raupen sich nicht nur von Waben, sondern auch von Papier, Holzstückchen und sogar den eigenen Excrementen ernähren können. Andererseits wollen einige Beobachter beweisen, dass die Raupen der Bienenmotte von reinem Wachs sich ernähren können. Rauschenfels (Wjestnik inostrannoi literatury ptschelowodstva 1894—1895, russisch) hat die Entwicklung der Bienenmotte in Stöcken von künstlichen Waben, welche nichts enthalten ausser Wachs, beobachtet.

Wenn sich die Mottenraupen in der That von reinem Wachs nähren, so stellt dieses eine ganz aussergewöhnliche und sogar paradoxe Erscheinung dar. Denn das Wachs ist ja ein Gemisch von verschiedenen Verbindungen, welches gar keinen Stickstoff, der bekanntlich bei dem Aufbau von Eiweiss unentbehrlich ist, enthält.

Es fragt sich, von wo in diesem Falle die Raupe, welche sich von reinem Wachs ernährt, den nothwendigen Stickstoff hernimmt.

Ehe wir jedoch diese Frage entscheiden, müssen wir uns davon überzeugen, dass die Raupe sich wirklich von reinem Wachs ernähren kann.

Unter natürlichen Bedingungen nähren sich die Raupen von Waben, welche ausser Wachs noch eine Menge Beimengungen enthalten, wovon man sich bei dem Studium des natürlichen Bestandes der Waben leicht vergewissern kann.



Der complicirte Bestand des Bienenwachses ist uns dank den Untersuchungen zahlreicher Forscher, wie Jone, Buchholz, Brandes, Bude, Levy, Boissenot, Schalfeyff, Antuschewitsch, Nafzger u. A., mehr oder weniger bekannt geworden. Es ist z. B. bekannt, dass mit Hülfe von Alkohol das Wachs in seine zwei Hauptbestandtheile, in das in Alkohol lösliche Cerin und in das unlösliche Myricin, geschieden werden kann.

Den Hauptbestandtheil der Cerins bildet Cerotinsäure, welcher entweder die Formel  $C_{26}H_{52}O_2$  oder  $C_{27}H_{54}O_2$  zukommen soll. Nach Untersuchungen von Henner kommen auf Cerotinsäure im Wachs 13,22 % bis 15,71 %.

Myricin ist der Aether der Palmitinsäure und des Myricinalkohols. Nach Henner enthält das Wachs 86,73 % bis 89,58 % Myricin.

Ausser diesen Hauptbestandtheilen enthält das Wachs in geringen Mengen Melissinsäure ( $C_{30}H_{60}O_2$ ) und eine Anzahl von Säuren der Oleinreihe, welche darin theilweise in freiem Zustande, theilweise aber mit Alkoholen gepaart enthalten sind. Von Alkoholen sind Myricil- ( $C_{30}H_{62}O$  oder  $C_{31}H_{64}O$ ), Cerilalkohol ( $C_{26}H_{54}O$  oder  $C_{27}H_{56}O$ ) und ein mit Fettsäuren gepaarter Alkohol, welcher der Formel  $C_{24}H_{50}O$  oder  $C_{25}H_{52}O$  entspricht, nachgewiesen worden.

Ueber den Kohlehydratgehalt des Wachses gehen die Meinungen auseinander. Nach Schwalb macht derselbe 5 % bis 6 %, nach Bützin aber 12,72 % bis 14,3 % aus. Von Kohlehydraten sind normales Heptakosan ( $C_{27}H_{56}$ ) und normales Hentriakontan ( $C_{31}H_{64}$ ) nachgewiesen worden. Ausser den aufgezählten Bestandtheilen sind im Wachs noch Farb- und Riechstoffe enthalten. Zu letzteren gehört z. B. die den charakteristischen Wachseruch bedingende Substanz.

Alles eben Angeführte gibt uns Beweis der complicirten Zusammensetzung des Bienenwachses. Der gebräuchliche Gang von analytischen Untersuchungen, welcher nur ausfindig zu machen bezweckt, ob der eine oder der andere Bestandtheil als Verunreinigung im Wachs enthalten ist, konnte für unsere Zwecke, nämlich, zur Bestimmung, ob die eine oder die andere zur Ernährung der Bienenmotte taugliche Substanz in den Waben enthalten ist oder nicht — nicht gut Verwendung finden.

Für die Waben, welche zum Lebensunterhalt der Organismen der Bienenmotte dienen können, müssen wir natürlich eine andere chemische Zusammensetzung erwarten als für reines Wachs.

Obgleich wir über die Acidität, Verseifung „Jod-Zahl“ und den Aethergehalt der Waben betreffende Zahlenwerthe verfügen, wollen wir dieselben doch in vorliegender Veröffentlichung nicht wiedergeben, da sie gegenwärtig für uns keine Bedeutung haben. Es interessirte uns vor Allem, aufzuklären ob, und in welcher Menge die Waben stickstoffhaltig sind.

Um uns über die Zusammensetzung der Waben zu orientiren, haben wir folgenden Gang der Untersuchung gewählt: Zuerst bestimmten wir den Wassergehalt der Waben, zu welchem Zwecke ein abgewogenes Quantum der Substanz bei 110° C. bis zu constantem Gewicht getrocknet wurde. Drei Bestimmungen ergaben, dass der Wassergehalt zwischen 8,68 % und 10,2 % schwankt; die Schwankungen betragen also 1 1/2 %.

Sodann wurde mit Hülfe eines entsprechenden Extractionsapparates (unter Erwärmen) der Gehalt an in Alkohol, Aether und Chloroform löslichen Bestandtheilen in den Waben bestimmt. Diese Untersuchungen ergaben, dass von 11,0396 g der Substanz 6,8968 g oder 57,038 % gelöst wurden; hierbei lösten sich in Alkohol 0,5192 g (= 4,7 %), in Aether 0,8488 g (= 7,6 %) und schliesslich in Chloroform 5,0288 (= 45,5 %).

In zwei auf einander folgenden Bestimmungen wurden die Waben nur mit Chloroform behandelt, wobei in einem Falle von 5,4705 g Substanz 3,3061 g = 60,43 %, im anderen Falle von 0,8478 g Substanz 0,5169 g = 60,97 % sich in Chloroform auflösten.

Bei Behandlung von Waben mit Wasser, nachdem dieselben consecutiv mit Alkohol, dann mit Aether und Chloroform extrahirt worden waren, fanden wir in zwei Bestimmungen, dass hierbei noch 18,68 % bis 19,0 % der Wabensubstanz gelöst werden.

Bei Bearbeitung von Waben mit Wasser ohne vorhergehende Extraction mit Alkohol, Aether und Chloroform gingen 28—29 % in Lösung über. Das wässrige Extract wurde auf Zucker, Pentosen, Harnstoff und Harnsäure, jedoch in allen Fällen mit negativem Resultat, mit einer Ausnahme, betreffend Zuckergehalt, untersucht.

Im Trockenrückstand des wässrigen Extractes der Waben fanden wir 57,69 % organischer Substanzen, was einem Gehalt von 8 % wasserlöslicher organischer Substanz in den Waben selbst entspricht. Anorganische Bestandtheile fanden wir im Trockenrückstand des wässrigen Extractes 42,3 %; also sind in den Waben 6,1 % anorganischer Substanzen enthalten.

Bei Untersuchung der Bestandtheile des wässerigen Extractes musste vor Allem die Menge des in ihm enthaltenen Stickstoffes bestimmt werden; hierzu bedienten wir uns einerseits der Methode von Kjeldal, andererseits der Verbrennungsmethode von Dumas. Zwei N-Bestimmungen nach Kjeldal ergaben folgende Zahlenwerthe:

1. 0,2545 g Trockensubstanz gaben 98 mg oder 3,85 % N.
2. 0,2054 g Trockensubstanz gaben 77 mg oder 3,73 % N.

Bei volumetrischer Stickstoffbestimmung nach Verbrennung mit Kupferoxyd erhielten wir aus 0,2171 g Substanz bei 14,8° Temperatur und 752 mm Bst. 7,6 ccm Stickstoff, was 4,07 % ausmacht. Berechnet man aus diesen für die wasserlösliche Substanz erhaltenen Zahlen den Stickstoffgehalt der Waben, so erhält man 0,59 % N.

In vier Ammoniakbestimmungen nach der Methode von M. Nencki und J. Zaleski (mit Magnesium) erhielten wir: 1. 0,054 %, 2. 0,047 %, 3. 0,058 %, 4. 0,049 %  $\text{NH}_3$ .

Der nach Bearbeitung mit Alkohol, Aether, Chloroform, sowie Wasser zurückbleibende Rest der Waben beträgt 9,93 % — 15,0 %.

Bei Verbrennung dieses Restes nach der Methode Dumas' erhielten wir darin folgende Stickstoffzahlen: In einem Falle ergaben 0,2505 g Substanz bei 17,1° Temperatur und 746 mm Bst. 15,4 ccm oder 7,0 % N; berechnet man aus diesen Zahlen den Stickstoffgehalt in den Waben, so erhält man 1,64 %. In einer zweiten Analyse ergaben 0,2567 g Substanz bei 17,1° Temperatur und 746 mm Bst. 16,2 ccm Gas, was einem Stickstoffgehalt von 7,1 % entspricht; hieraus berechnet beträgt der Stickstoffgehalt der Waben 1,69 %.

Der Gesamtstickstoffgehalt der Waben setzt sich also aus folgenden zwei Theilen zusammen: Der wasserlösliche Theil der Waben enthält 0,59 % N und der in Alkohol, Aether, Chloroform und Wasser unlösliche Rest 1,64 bis 1,69 %, was also zusammen 2,23 oder 2,28 % Gesamtstickstoff in den Waben ausmacht.

Zur besseren Orientirung geben wir eine Tabelle Nr. I (S. 273) über die Bestandtheile der Waben.

Dies ist vorläufig Alles, was wir von dem uns zur Verfügung stehenden, die chemische Zusammensetzung der Waben betreffenden Zahlenmaterial anführen wollen.

In den Waben, welche den Raupen der Bienenmotte als Nahrung dienen, sind also ausser Wachs noch so viele sonstige Beimengungen enthalten, dass wir berechtigten Zweifel erheben können, ob denn wirklich das Wachs einen nothwendigen Bestandtheil der Raupen-

nahrung ausmacht. Vielleicht spielt das Wachs nur die Rolle eines Gewürzes, ohne welches die Raupe gut fortkommen kann?

Nr. I.

Zusammensetzung von Waben im Bienenstock.

Stone. . . . .	2,1	In Alko- Aether Chloro- lös. N.	57,08—60,97	—	—
In Aether. . . . .	7,6				
In Chloroform. . . . .	45,6				
In Wasser lösliche organische Sub- stanz. . . . .	8,09	In Wasser lös- liche Substanzen	18,68—19,0%	0,59 %	0,054 0,047
In Wasser lösliche unorganische Sub- stanz. . . . .	6,1				
In angeführten Di- solvenzien unlös- lich Rest von Waben. . . . .	9,93—15,0		—	1,64%—1,69%	Im Gansen Stickstoff 2,23—2,28 % 0,058 0,049

Zur Lösung dieser Frage haben wir eine ganze Reihe von Versuchen angestellt. Um zu entscheiden, inwieweit die von uns dargereichte Nahrung den Raupen zum Nutzen gereicht, haben wir ihr Gewicht vor Beginn der Fütterung genau bestimmt und dann durch in gewissen Zeitintervallen vorgenommene Wägungen die Veränderungen des Gewichtes während der Fütterung verfolgt.

Zu Anfang nahmen wir jedes Mal mehrere Raupen, bestimmten ihr Gewicht und setzten sie dann in ein mit der betreffenden Nahrung beschicktes Glasgefäß; später bemerkten wir jedoch, dass die Raupen nicht selten einander auffressen und auf diese Weise den der Nahrung anhaftenden Mangel an Stickstoff zu decken suchen. Aus diesem Grunde setzten wir später in jedes Gefäß nur je eine Raupe.

Vor Allem versuchten wir festzustellen, ob reines Wachs allein den Raupen zur Nahrung dienen kann. Zu diesem Zwecke wurde chemisch reines Wachs hergestellt und den Raupen als Futter dargereicht.

(Siehe Tabelle Nr. II S. 274.)

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei Fütterung mit reinem Wachs die Raupen gar nicht an Gewicht zunehmen. Zu Beginn des Versuches bemerkt man freilich eine unbedeutende Gewichtszunahme; diese ist jedoch durch Ausnutzung des noch im Darmcanal der Raupe enthaltenen unbedeutenden Vorrathes an stickstoffhaltiger Nahrung

## Nr. II.

## Fütterung der Raupen mit reinem Wachs.

Nr. des Versuches	Gewicht der Raupen vor Beginn des Versuches in Gramm	Am 1. März	Am 8. März	Am 5. März	Am 7. März	Am 18. März	Am 19. März	
1	1 Raupe: 0,013	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013	0,010	0,009
2	1 Raupe: 0,045	0,045	0,055	0,050	0,050	0,045	0,040 Puppe	Motte
3	1 Raupe: 0,060	0,060	0,058	0,058	0,058	0,055	0,055	0,050 Puppe
4	Am 10. Januar 9 Raupen: 0,135	Am 10. Febr. 7 Raupen: 0,137	Am 13. Febr. 6 Raupen: 0,135	Am 19. Febr. 6 Raupen: 0,120	Am 28. Febr. 4 Raupen: 0,080 2 Puppen	Am 3. März 4 Raupen: 0,085	Am 10. März 3 Raupen: 0,075 Puppen	

zu erklären. Ist jedoch dieser Vorrath ausgenutzt, so hört die Gewichtszunahme auf, und das Gewicht der Raupe verändert sich lange Zeit über nicht. Kurz vor der Verpuppung beginnt das Gewicht etwas zu fallen; sodann geht die Verwandlung der Raupe in Puppe und Motte glücklich von Statten; nur ist die in diesen Fällen sich entpuppende Motte von sehr geringer Grösse. Die Grösse der Motte hängt ganz von derjenigen der Raupe, welche zur Fütterung gedient hat, ab.

Wir sehen also, dass bei Fütterung der Raupen mit reinem Wachs das Insect nicht wächst und nicht an Gewicht zunimmt, was durchaus verständlich ist, da die Nahrung keinen für den Aufbau von neuen Eiweissmolekülen erforderlichen Stickstoff enthält. Bei derartiger Ernährung sucht in Folge dessen die Raupe den Mangel an Stickstoff auf andere Weise zu decken, indem sie irgend welche sonstige Stoffe, wie Holz- oder Papierstückchen, frisst oder aber über ihresgleichen herfällt. Im Versuch Nr. 4 nahmen wir zu Anfang neun kleine Raupen; nach einiger Zeit konnten nur noch sieben gezählt werden; jedoch war das Gewicht dieser sieben Raupen grösser als dasjenige der zu Beginn des Versuches genommenen neun; später wurden noch zwei Raupen gefressen, so dass schliesslich nur noch fünf Stück, welche sich glücklich in Puppen und Motten verwandelten, übrig blieben. Dieser Versuch erklärt uns den Befund von Rauschenfels u. A., welche die Entwicklung von Bienenmotten in reinem Wachs beobachteten.

Es war von Interesse, den Stickstoffgehalt im Körper der Raupen vor Beginn und nach der Fütterung mit reinem Wachs zu bestimmen.

105 normal entwickelte, durch Chloroformdämpfe getödtete Raupen wogen 11,6 g. Bis zu constantem Gewicht getrocknet verloren sie 7,4926 g oder 64 % ihres Gewichts an Wasser. Zu feinem Pulver verrieben und mit Alkohol, Aether und Chloroform behandelt, gaben sie diesen Substanzen resp. Disolvenzien in einem Falle 45,5 %, in einem anderen Falle 44,8 % ihres Gewichtes ab.

Durch Elementaranalyse wurde weiter der Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalt der Leibessubstanz der Raupen bestimmt.

1. 0,2406 g zu Pulver verriebener Raupen gaben nach Verbrennen mit Kupferoxyd und chromsaurem Blei 0,5720 g  $\text{CO}_2$  oder 64,83 % C und 0,2306 g  $\text{H}_2\text{O}$  oder 10,65 % H.

2. 0,2202 g gaben beim Verbrennen bei 14,3° Temperatur und 752 mm Bst. 14,6 ccm Gas oder 7,67 % N.

3. In einer zweiten, parallelen Analyse erhielten wir 7,08 % N.

Um zu erfahren, inwieweit unter natürlichen Bedingungen die Bestandtheile der Waben von den Raupen ausgenutzt werden, untersuchten wir deren Excremente, welche 0,2 bis 0,3 cm lange, schwarzgefärbte Stückchen darstellen. Vor Allem wurde der Stickstoffgehalt, und zwar sowohl nach Kjeldal als auch durch Elementaranalyse, darin bestimmt.

Bei Untersuchung nach Kjeldal erhielten wir in einem Falle 2,69 %, in einem anderen Falle 2,96 % N. Bei der Elementaranalyse ergaben 0,2524 g der bis zu constantem Gewicht getrockneten und verbrannten Substanz bei 13,1° Temperatur und 768 mm Bst. 6,7 ccm Gas oder 3,1 % N.

Nach der  $\text{NH}_3$ -Bestimmungsmethode von Nencki und Zaleski mit Magnesium fanden wir 0,234 % Ammoniak.

Ausserdem wurde der Gehalt an in Alkohol, Aether und Chloroform löslichen Substanzen der Excremente bestimmt; in einem Falle ergaben 0,9144 g Excremente 0,2742 g oder 28,88 % hierher gehörender Substanzen; in einem anderen Falle enthielten 0,7812 g Excremente 0,2258 g oder 28,9 %.

Um die Frage zu lösen, inwieweit reines Wachs und nicht Waben, welche immerhin, wenn auch in geringer Menge, Stickstoff enthalten, den Raupen als Nahrung dienen können, wurden die jungen Exemplare in verschiedene Behälter gesetzt und dann ein Theil

derselben nach wie vor mit Waben ernährt, während ein anderer Theil ausschliesslich reines Wachs verabreicht bekam. Nach Verlauf eines bestimmten Zeitabschnittes wurden die einen und die anderen mit Aether getödtet und analysirt.

#### **Analyse von mit Waben ernährten Raupen.**

2,0404 g Raupen verloren, bei einer Temperatur von  $110^{\circ}$  C. bis zu constantem Gewicht getrocknet, 1,3076 g oder 64,08 %, welche also den Wassergehalt der Thiere ausmachen.

In Alkohol, Aether und Chloroform lösliche Substanzen wurden im Trockenrückstand 43,56 % gefunden, was, auf die ungetrocknete Substanz berechnet, 13,62 % ausmacht.

Bei Stickstoffbestimmung durch Elementaranalyse ergaben 0,1505 g Trockensubstanz bei  $14,8^{\circ}$  Temperatur und 777 mm Bst. 12,12 % N, was einem N-Gehalt von 5,5 % in der der Extractionsstoffe und des Wassers nicht beraubten Raupensubstanz entspricht.

#### **Analyse von mit reinem Wachs ernährten Raupen.**

Die mit reinem Wachs ernährten Raupen unterschieden sich schon in ihrem äusseren Aussehen von normalen, d. h. mit Waben ernährten. Erstens waren sie drei bis vier Mal kleiner als diese. Dann unterschieden sie sich auch durch ihre Farbe: sie waren weissgelb, während normale, von Waben sich nährenden Thiere meist pigmentirt sind.

Eine ebensolche Anzahl Raupen wie im vorhergehenden Versuche wog nur 0,4052 g, d. h. etwa vier bis fünf Mal weniger. Durch Trocknen bei  $110^{\circ}$  C. bis zu constantem Gewicht verloren sie 0,2317 g oder 57,18 % Wasser.

Bei Behandlung von zu Pulver verriebenen Raupen mit Alkohol, Aether und Chloroform verloren sie 0,0853 g oder 49,16 % ihres Trockengewichts, was 21,05 % der wasserhaltigen Substanz entspricht.

Stickstoff fanden wir in 0,1500 g durch Verbrennen bei  $13,6^{\circ}$  Temperatur und 775 mm Bst. 6,4 ccm, also 13,8 % in der Trockensubstanz und 3,7 % in der wasserhaltigen Raupensubstanz.

Fassen wir die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen, einerseits mit Waben, andererseits mit Wachs gefütterter Raupen zusammen, so erfahren wir, dass die mit reinem Wachs gefütterten Raupen davon um 7,43 % mehr enthalten als die mit Waben

gefütterten; weiter fanden wir in ihnen 6,9 % Wasser weniger; Stickstoff enthalten die ersteren um 1,84 % weniger als die letzteren.

Alle diese Versuche beweisen, dass Wachs zur Ernährung der Raupen doch nicht genügend ist, da es den Hauptbestandtheil der Nahrung, den Stickstoff, nicht enthält.

Wenn dem so ist, so fragt es sich, welche Rolle in der Ernährung der Raupe das Wachs spielt. Weshalb ziehen die Thiere immerhin die Waben und nicht irgend eine andere stickstoffhaltige Nahrung vor? Vielleicht können sich die Raupen der Bienenmotte, wie auch andere Insecten, ebenso gut von Eiweissstoffen als von Waben sich ernähren?

Um diese Frage zu lösen, versuchten wir, Raupen mit verschiedenen Nährstoffen: Eiweiss, Mehl, Zucker, Brot, sowie auch mit den Substanzen, welche wir aus gewöhnlichen Waben extrahiren konnten, zu füttern. Wie wir aus dem Obenangeführten erfahren haben, enthalten die Waben ausser Wachs noch andere Substanzen, welche zum Theil aus Hüllen der Bienenpuppen bestehen. Je älter die Waben sind, desto mehr Hüllen enthalten sie. Nach Behandlung der Waben mit Petroleumäther konnten wir eine grosse Anzahl dunkelbrauner Hüllen erhalten, welche wir an die Raupen verfütterten. Die Thiere frassen dieselben mit Gier, nahmen jedoch fast gar nicht an Gewicht zu.

In einem Parallelversuche fütterten wir andere Raupen mit gewöhnlichen Waben.

### Nr. III.

Fütterung der Thiere	Gewicht der Thiere vor Beginn des Versuches in Gramm	Am	Am	Am	Am	Am	Am
		22. Febr.	24. Febr.	27. Febr.	1. März	3. März	7. März
Mit Waben . .	2 Raupen : 0,090	0,090	0,100	0,105	0,120	0,132	0,170 Puppe
Mit Waben- beimengungen	2 Raupen : 0,100	0,100	110	0,105	0,098	0,090	
Mit Waben- beimengungen	1 Raupe : 0,034	0,034	0,037	0,032	0,028	0,023	

Es reicht also die Fütterung mit den ausser dem Wachs in den Waben enthaltenen Bestandtheilen nicht zur Ernährung der Raupen aus. Die Raupen nähren sich gern von ihnen, nehmen jedoch gar nicht an Gewicht zu, sondern nehmen im Gegentheil allmählich ab. Vergleicht man die Gewichtsveränderungen der Thiere bei Fütterung



mit reinem Wachs und diejenigen bei Fütterung mit den stickstoffhaltigen Bestandtheilen der Waben, so findet man, dass die Fütterung mit reinem Wachs den Thieren sogar zuträglicher ist, da sie in diesem Falle viel weniger an Gewicht verlieren als bei Fütterung mit reiner Stickstoffnahrung ohne Wachs.

Hierin bekräftigen uns auch andere Versuche, in denen wir die Raupen mit verschiedenen Nährsubstanzen fütterten.

Nr. IV.

Fütterung der Thiere mit	Gewicht der Thiere in Gramm				
	am 1. März	am 3. März	am 5. März	am 7. März	am 10. März
Serumalbumin . . . . .	0,028	0,022	0,020	0,015	tot
Somatose . . . . .	0,045	0,040	0,030	0,025	0,020
Mehl . . . . .	0,040	0,037	0,025	0,020	0,010 tot
Zucker . . . . .	0,037	0,032	0,035	0,030	0,025
Zucker und Eiweiss . . .	0,030	0,026	0,022	0,017	0,010 tot

Wir sehen also, dass bei Fütterung mit den an Nährwerth reichen Stoffen, welche sehr reichlichen Stickstoff enthalten, die Raupen ziemlich rasch an Gewicht abnehmen und schliesslich in den meisten Fällen zu Grunde gehen.

Wir brauchen jedoch zu diesen Nährstoffen nur eine geringe Menge Wachs hinzuzufügen, damit sich das Bild sofort verändert. Die Raupe beginnt zu wachsen und an Gewicht zuzunehmen, freilich nicht so rasch wie bei Ernährung mit Waben, aber immer doch sehr merklich.

Um verschiedene Gemenge von Wachs mit stickstoffhaltigen Substanzen zu bereiten, verrieben wir gereinigtes Wachs durch ein feines Sieb; hierbei erhielten wir ein feines Pulver, dem wir verschiedene zerkleinerte stickstoffhaltige Substanzen hinzufügten.

Nr. V.

Fütterung der Thiere mit	Gewicht der Thiere in Gramm					
	am 22. Febr.	am 24. Febr.	am 27. Febr.	am 1. März	am 3. März	am 7. März
Wabenbeimengungen und Wachs . . . . .	0,080	0,105	0,125	0,130	0,120	0,100 Puppe
Serumalbumin und Wachs . . . . .	0,075	0,085	0,110	0,120	0,118	Puppe
Mehl und Wachs. . .	0,055	0,055	0,060	0,070	0,092	0,085 Puppe
Zucker und Wachs. .	0,037	0,040	0,045	0,045	0,040	Puppe

Alle diese Versuche beweisen unumstösslich, dass das Wachs nicht einen für die Nahrung nebensächlicher Stoff darstellt, sondern dass es einen wichtigen und nothwendigen Bestandtheil derselben bildet, ohne welchen die Raupen noch weniger gedeihen können als ohne stickstoffhaltige Nahrung.

Das Wachs stellt, wie wir gesehen haben, ein Gemisch verschiedener Substanzen dar; um über die Bedeutung des Wachses für die Ernährung in's Klare zu kommen, behandelten wir das Wachs mit Alkohol und erhielten auf diese Weise das in Alkohol lösliche Cerin und das in Alkohol unlösliche Myricin; diese beiden Substanzen stellen bekanntlich keine homogenen Stoffe dar; das Cerin besteht hauptsächlich aus Cerotinsäure; Myricin aber ist der Aether der Palmitinsäure und des Myricilalkohols. Ehe wir Näheres über die Rolle der einzelnen Wachsbestandtheile in der Ernährung der Raupen feststellten, wollten wir uns vergewissern, welcher von ihnen überhaupt Nährwerth besitzt. Zu diesem Zwecke fütterten wir die Raupen einerseits mit Cerin und andererseits mit Myricin einzeln genommen, dann aber mit denselben Verbindungen im Gemenge mit den Substanzen, welche nach Extraction des Wachses von den Waben übrig bleiben.

Nr. VI.

Fütterung der Thiere mit	Gewicht der Thiere in Gramm					
	am 9. Oct.	am 12. Oct.	am 14. Oct.	am 16. Oct.	am 20. Oct.	am 29. Oct.
Myricin . . . . .	0,030	0,035	0,035	0,032	0,028	0,016 Puppe
Cerin . . . . .	0,030	0,029	0,031	0,032	0,030	
Myricin und Waben- beimengungen . . . . .	0,037	0,042	0,052	0,057	0,050	0,045 Puppe
Cerin und Wabenbeimen- gungen . . . . .	0,030	0,047	0,053	0,058	0,055	

Bei Fütterung mit Cerin und Myricin, jedes für sich allein genommen, erzielten wir also ungefähr dieselben Ergebnisse wie bei Fütterung mit reinem Wachs. Die Raupen nehmen nicht an Gewicht zu (die geringe Gewichtszunahme zu Beginn der Fütterung ist wohl dadurch zu erklären, dass der Darmcanal der Raupe noch einen geringen Vorrath an stickstoffhaltiger Nahrung enthält), wachsen gar nicht, machen jedoch im Weiteren ihren ganzen Entwicklungscyclus durch, d. h. sie verwandeln sich in Puppen und Motten. Fügt man

dem Myricin und Cerin stickstoffhaltige Substanzen hinzu, so nehmen sie ebenso wie bei Zusatz von Wachs zur Stickstoffnahrung rasch an Gewicht und Grösse zu. Auf diese Weise konnten wir also durchaus keinen Unterschied zwischen Myricin und Cerin ausfindig machen. Augenscheinlich können diese beiden Substanzen in der Ernährung der Raupen in gleichem Maasse das Wachs ersetzen.

Welche Rolle spielt nun das Wachs in der Ernährung der Raupen? Um diese Frage zu lösen, müssten wir vor Allem feststellen, welche chemischen Veränderungen das Wachs im Darmcanal der Raupen durchmacht; diese Aufgabe bietet jedoch bedeutende Schwierigkeiten und ist von uns für's Erste noch nicht gelöst worden. Das Wachs löst sich zweifellos im Darmcanal der Raupen und erfährt hier irgend welche chemische Veränderungen. Ein Theil desselben von dem Thier ausgenutzt, ein anderer, kleinerer aber wird mit-sammt den Excrementen ausgeschieden; hierauf lassen die Analysen von Excrementen und Waben schliessen. Die Waben, welche den Raupen als Nahrung dienen, enthalten bis zu 60 % reinen Wachses, während in den Excrementen nur noch 28 % übrig bleiben.

Hierdurch erklärt sich, wesshalb in äussersten Fällen, wenn sonst keine Wachsnahrung zur Verfügung steht, die Thiere sich von ihren eigenen Excrementen nähren. Stickstoffhaltige Nahrung kann sich die Raupe immer verschaffen, indem sie Holz, Pflanzen oder auch in äussersten Fällen ihresgleichen frisst, den Mangel an Wachs aber deckt sie im Nothfall, indem sie ihre eigenen Excremente verschlingt. Dieses ist der Grund dafür, dass die Raupen sich durch äusserste Lebenszähheit und Genügsamkeit in der Nahrung auszeichnen, obgleich für sie eine specielle, wachshaltige Nahrung eine nothwendige Lebensbedingung bildet. Bei uns lebten Raupen im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Jahren in einem Kasten, in welchem nur zu Anfang ein Wabenstück lag, das sie jedoch bald aufgefressen hatten; später nährten sie sich von Papier, Holz und den eigenen Excrementen.

Wir verfügen über eine Beobachtung, welche auf die Bedeutung des Wachses in der Ernährung der Raupen einiges Licht wirft. Stickstoffhaltige Nahrung allein genügt den Thieren nicht. Füttert man sie ausschliesslich mit den stickstoffhaltigen, aus den Waben gewonnenen Beimengungen, so nehmen sie weder an Gewicht noch an Grösse zu; man braucht jedoch die dargereichten Substanzen nur etwas mit Wasser anzufeuchten, damit das Thier ebenso wie nach Zusatz von Wachs progressiv an Gewicht zunimmt.

## Nr. VII.

Fütterung der Thiere mit	Gewicht der Thiere in Gramm					
	am 9. Oct.	am 12. Oct.	am 14. Oct.	am 16. Oct.	am 20. Oct.	am 29. Oct.
Wabenbeimengungen . . .	0,034	0,037	0,037	0,036	0,032	0,025
Wabenbeimengungen und Wasser . . . . .	0,028	0,040	0,047	0,052	0,059	
Wabenbeimengungen und Wachs . . . . .	0,030	0,047	0,053	0,058	0,065	

Man kann also voraussetzen, dass das Wachs den Raupen ausser, als Fett, ihm zukommenden Nährwerth, noch in irgend welcher Weise das Wasser ersetzt, welches sie sich in den Bienenstöcken nicht verschaffen können.

Wie aus der oben angeführten Zusammensetzung des Wachses hervorgeht, enthält dasselbe verschiedene Alkohole, welche bekanntlich bei verschiedenen Oxydationsprocessen sich in Säuren umwandeln können, wobei Wasser abgespalten sein kann. Es ist möglich und sogar nicht unwahrscheinlich, dass das zur Ernährung nothwendige Wasser von den Thieren auf diese Weise aus dem Wachs gewonnen wird.

### Untersuchung über die Fermente resp. Enzyme der Wachsmotte.

Die Versuche, welche bezweckten, über den Gehalt an verschiedenen Fermenten im Darmcanal der Bienenmotte Aufschluss zu geben, ergaben im Allgemeinen Folgendes.

In den Versuchen nahmen wir abpräparirte Raupendärme, welche mit feinem, sterilisirtem Sande verrieben wurden; die zerriebene Masse wurde hierauf mit physiologischer Kochsalzlösung oder 20 %iger Glycerinlösung, welcher verschiedene antiseptische Stoffe, wie Chloroform, Thymol oder Toluol, hinzugesetzt wurden, übergossen.

#### Versuch I.

Aus 130 mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung übergossenen Raupendärmen erhielten wir nach vier Stunden langem Stehen im Thermostaten ein Extract, welches wir auf seinen Gehalt an verschiedenen Fermenten: proteolytischem, steatolytischem, diastatischen, auf Stärke einwirkendem, die Milchgerinnung bedingendem (Lab) und anderen untersuchten. Zu jedem Versuche wurden je 1—2 ccm Extract verwandt.

#### Wirkung des Extractes auf Eiweiss.

Das zum Versuch dienende Eiweiss war in 1 cm langen Glasröhrchen nach Mett enthalten, welche wir in zwei mit dem

Darmextract beschickte Probirgläschen thaten; in eines derselben gossen wir 1 ccm, in das andere 2 ccm Extract, um über die Menge des Fermentes Aufschluss zu bekommen. In beiden Gläschen blieb das Eiweiss nach Verlauf von 24 Stunden unverdaut. Dasselbe Verhalten konnte nach Zusatz von Alkali zur einen und von Säure zur anderen Probe beobachtet werden.

#### **Wirkung des Extractes auf Fibrin.**

Dieselbe war nur in alkalisch reagirenden Medien zu beobachten, bei neutraler Reaction derselben aber blieb das Fibrin unverändert.

#### **Wirkung des Extractes auf Stärkekleister.**

Nach 24 stündigem Stehen eines Gemisches von Extract und Stärkekleister zu gleichen Theilen fiel die Jodreaction auf Stärke negativ aus, während die Reaction auf Zucker (Trommer'sche Probe), welcher aus der Stärke gebildet wurde, ein positives Resultat ergab. In zwei Controlversuchen, von denen in einem reiner Stärkekleister, in einem anderen ein Gemisch von Stärkekleister und aufgekochtem Extract der Bruttemperatur ausgesetzt wurden, war das Ergebniss ein negatives.

#### **Labwirkung des Extractes.**

In einem Gemisch von 5 ccm roher Milch und 0,5 ccm Extract trat Gerinnung in Form von feinen Flocken nach 2 Stunden 15 Minuten ein; selbst in einem Verhältniss von 10 ccm Milch auf 0,2 ccm Darmextract war Milchgerinnung in demselben Zeitraume zu beobachten.

#### **Lypaseartige oder steatolytische Wirkung des Extractes.**

Bei Prüfung auf Gehalt an fettspaltendem Ferment mit Monobutyrin war das Ergebniss gleichfalls ein positives, d. h. es trat Spaltung in Glycerin und Säure ein; mit aufgekochtem Extract fiel die Probe negativ aus.

#### **Versuch II.**

70 Raupendärme wurden mit 30 ccm Kochsalzlösung behandelt und das Extract durch eine Chamberland-Kerze filtrirt. Dasselbe verdaute Eiereiweiss nach Mett weder in saurer noch in alkalischer Reaction. Fibrin wurde wohl bei alkalischer Reaction schwach verdaut, nicht aber in saurer. Labwirkung konnte beobachtet werden, war jedoch weniger energisch als im vorhergehenden Falle: nach Verlauf von drei Stunden war weder rohe noch gekochte Milch geronnen, nach Verlauf von 15 Stunden aber hatte nicht nur Gerinnung, sondern auch Peptonisation des Caseins stattgefunden.

### Versuch III.

Es wurden 175 Raupendärme mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung behandelt, das Extract zehn Mal verdünnt. Auf Eialbumin, Fibrin, Stärkekleister und Fett wirkte das Extract gar nicht ein; positiv war nur die Einwirkung des zehn Mal verdünnten Extractes sowohl auf rohe, als auch auf gekochte Milch; letztere gerann jedoch später als mit unverdünntem Extract; ebenso war keine Peptonisation des Fibrins zu constatiren. Dieser Versuch beweist vielleicht, dass das Lab in dem Extract in grösserer Menge zugegen ist als die übrigen Fermentwirkungen, denn die Wirkung trat noch bei zehnfacher Verdünnung des Extractes zu Tage, was nicht der Fall war mit den anderen.

### Versuch IV.

203 Raupendärme wurden mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von 1‰ Alkali oder ebensoviele Salzsäure bearbeitet. Zur Controle und zum Vergleich mit den vorhergehenden Versuchen wurden auch Extracte in neutralen Medien angefertigt; die Extraction wurde bei 30° C. ausgeführt und dauerte 24 Stunden; hiernach wurden sämtliche drei Portionen mit Chloroform und Thymol versetzt. In sämtlichen drei Portionen verwandten wir eine gleiche Menge Extractionsflüssigkeit, nämlich 18 ccm. Aus jedem Extract fertigten wir 16 Proben an, denn jeder Versuch wurde zur Controle zwei Mal vorgenommen, und jedes Mal nahmen wir 1,0 ccm Extract dazu; nur in den Versuchen, in welchen wir die coagulirende Wirkung des Extractes auf die Milch feststellen wollten, nahmen wir nur 0,2 und 0,5 ccm desselben auf je 10 ccm roher und gekochter Milch.

#### a) Mit physiolog. Kochsalzlösung dargestellten Extract (Reaction schwach alkalisch).

1. Eialbumin nach Mett wurde nicht vom Extract angegriffen (der Versuch dauerte 4 Tage); das Eiweiss blieb in den Glasröhrchen unaufgelöst und unverändert.

2. Fibrin wurde langsam, jedoch nicht vollständig gelöst.

3. Stärkekleister war nach 24 Stunden unverändert geblieben; nach 48 Stunden fiel die Jodreaction negativ aus, während das Ergebniss der Trommer'schen Zuckerreaction ein positives war.

4. Nach der Methode von Kühne und Cohnheim gewonnenes Pepton, in der Menge von 1 ccm auf 1 ccm Extract verwandt, blieb in beiden Portionen unverändert, — ein Beweis, dass die Darmextracte kein Cohnheim'sches Erepsin, welches auf Peptone specifisch einwirkt, enthalten.

5. Kalbs- und Rinderfett, in Gegenwart des neutralen Extractes, im Verlaufe von 24 Stunden, wurde in Glycerin- und Fettsäure gespalten, was in saurer Reaction, zu deren Neutralisation 0,3 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Natronlauge erforderlich waren, zum Ausdruck kam.

6. Monobutyrin zersetzte sich auch unter Einwirkung des Extractes, da die Acidität der Flüssigkeit zugenommen hatte [0,3—0,5  $\frac{1}{20}$  Normal-Natronlauge].

7. Wachs war unter Einwirkung des Extractes brüchiger geworden, die Reaction der Flüssigkeit hatte sich jedoch nicht merklich verändert, woraus man für's Erste schliessen muss, dass die im Wachs enthaltenen Aether nicht zersetzt worden waren.

8. Sowohl rohe, als auch gekochte Milch gerann, nach Zusatz des Extractes zu Milch bei gleichen Versuchsbedingungen im Thermostaten nach Ablauf von 3 Stunden,

#### b) Alkalisches Darmextract.

Auf den Gehalt an verschiedenen Fermenten untersucht, ergab dieses Extract im Allgemeinen dieselben Resultate, welche im Einzelnen nur in ihrer Stärke abwichen.

1. Eiereiweiss nach Mett wurde nicht verdaut.

2. Fibrin wurde vom alkalischen Extracte bedeutend rascher verdaut als wie vom neutralen.

3. Stärkekleister wurde bedeutend rascher hydrolytisch zersetzt als wie vom neutralen Extracte. Durch Jodreaction konnte schon im Laufe der ersten 24 Stunden die Stärke nicht mehr nachgewiesen werden, während die Trommer'sche Zuckerprobe positiv ausfiel.

4. Pepton veränderte sich auch unter Einwirkung des alkalischen Extractes nicht.

5. Auf Fett, Monobutyrin und Wachs wirkte das alkalische Extract nicht stärker ein, als wie das vorübergehende; nur fand die Zersetzung von Fett und Monobutyrin rascher statt. Der Alkali-Verbrauch zu der Neutralisation bei identischen Verhältnissen = 0,4—0,7  $\frac{1}{20}$  NaOH Wasser.

6. Sowohl rohe, als auch gekochte Milch gerann im Laufe der ersten zwei Stunden bei früher angegebenen Verhältnissen.

#### c) 1%iges salzsäurehaltiges Extract der Därme.

Auf seine proteolytische Wirkung auf Eiereiweiss und Fibrin, auf Zersetzung von Stärke, künstlichen sowie natürlichen Fetten und

Wachs untersucht, ergab säurehaltiges Extract in allen Fällen ein negatives Resultat.

#### Versuch V.

150 Raupendärme wurden mit 20%iger Glycerinlösung, sowohl bei neutraler als auch bei alkalischer und saurer Reaction extrahirt und dann die Extracte auf ihre Fermentwirkung untersucht; die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren mit den oben für mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte Extracte beschriebenen identisch. Auch in diesem Falle förderte die Anwesenheit von Alkali die Fermentwirkung, während Zusatz von Säure dieselbe hemmte.

Diese Ergebnisse unserer Untersuchungen auf Enzymwirkung werden durch Befunde an lebenden Raupen bestätigt. Indem wir Raupen mit Wachs, welchem einige, unter Einwirkung der Reaction sich verändernde Farben, wie Alizarin oder Kongoroth, zugesetzt worden waren, fütterten, konnten wir feststellen, dass der ganze Mitteldarm, in dem bei der Raupe sich die Verdauungsprocesse abspielen, alkalische Reaction besitzt, während der Hinterdarm sauer reagirt. Schon auf Grund dieser Beobachtung könnte man a priori annehmen, dass die Verdauung bei der Raupe der Bienenmotte sich bei alkalischer Reaction abspielt.

Fassen wir die Ergebnisse unserer den Fermentgehalt in den Raupendarmextracten angehenden Versuche zusammen, so müssen wir folgende von uns constatirte Fermentwirkungen erwähnen:

1. die proteolytische Wirkung auf Fibrin bei alkalischer Reaction;
2. die diastatische Wirkung auf Stärke;
3. die Labwirkung auf Milch.

Weder pepsin- noch erepsinartige Wirkung auf Albumine und Peptone konnte in den mit physiologischer Kochsalzlösung und mit Glycerin angefertigten Extracten nachgewiesen werden.

Beim Studium über die Ferment- oder Enzymwirkung interessirte uns, wie wir bereits oben erwähnt haben, vor Allem die Frage, ob die Bienenmotte, welche sich vornehmlich von Waben nährt, ein eigenthümliches Ferment enthält, welches Fette und Wachs spaltet resp. zerlegt. Auf Grund der zu diesem Zwecke angestellten Versuche können wir die Anwesenheit von steatolytischem, lipaseartigem Ferment in den aus Därmen der *Galleria mellonella* angefertigten Extracten mehr oder weniger bestätigen. Ueber die Quantität dieses Fermentes oder den Grad seiner specifischen Wirkung können wir uns für's Erste nicht bestimmt äussern; zieht man die geringe Grösse



des Objectes, aus welchem wir das Ferment gewinnen, in Betracht, so ist klar, dass enorme Mengen der Raupen verarbeitet werden müssen, damit man das Ferment in zu genauen Untersuchungen genügender Menge erhält; unsere Ergebnisse über die Wirkung des Fermentes auf Wachs sind für's Erste keine ganz bestimmten; möglicher Weise gibt der complicirte Bestand des Wachses die Erklärung hierfür ab. Wir glauben, beweiskräftigere Ergebnisse erzielen zu können, wenn wir mit den aus Därmen der *Galleria mellonella* gewonnenen Extracten nicht auf Wachs, welches ein Conglomerat verschiedener Substanzen und Verbindungen darstellt, sondern auf seine einzelnen Bestandtheile einwirken. Vor Allem beabsichtigen wir die Wirkung der Darm-Extracte auf Myricin und Cerin zu studiren.

---

## Ueber den Einfluss des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magendarminhaltes hungernder Kaninchen.

Von

Stud. med. **N. W. Krylow.**

Die Untersuchungen Swirski's<sup>1)</sup> haben ergeben, dass beim Kaninchen, welches, mit einem Maulkorbe versehen, hungert, nach Ablauf von  $4 \times 24$  Stunden spätestens, im Magen kein Inhalt sich vorfindet, der von der vorher eingeführten Nahrung herrührt. Den Inhalt bildet meistens eine mit Haaren des Thieres vermischte schleimige, sauer reagirende Flüssigkeit, die durchschnittlich 0,3 g, bei  $100^{\circ}$  C. getrocknet, wiegt. Bei den Kaninchen jedoch, die ohne Maulkorb hungern, fand Swirski, dass nach Ablauf von  $4-8 \times 24$  Stunden immer noch Inhalt vorhanden war, der aber auf verzehrten Koth zurückzuführen ist. Es betrug der bei  $100^{\circ}$  C. getrocknete Mageninhalt bei diesen Thieren im Durchschnitte 3,5 g.

Es musste nun von Interesse sein, zu untersuchen, wie sich die Fortbewegung des Magendarminhaltes der Kaninchen beim Hungern mit und ohne Maulkorb unter Anwendung von pharmakologischen Agentien, denen ein Einfluss auf den Magendarmcanal zukommt, verhalten würde. Mir fiel die Aufgabe zu, zunächst das Morphin in dieser Hinsicht zu prüfen.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt. Nachdem die Kaninchen, wie Swirski angegeben, vorher mit Brot, Hafer und Klee reichlich gefüttert worden, wurden sie gewogen, mit einem gut sitzenden Maulkorb versehen und, nachdem ihnen Morph. hydrochl. entweder subcutan injicirt oder per os vermittelst Schlundsonde eingeführt worden, in einen Käfig gebracht. Die Wägung fand täglich um dieselbe Zeit statt. Koth und Harn wurden sorgfältig gesammelt; der erstere zunächst bei gewöhnlicher Temperatur, sodann nach

---

1) G. Swirski, Ueber das Verhalten des festen Magendarminhaltes bei absoluter Carenz der Kaninchen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 48 S. 282. 1902.

Trocknung bei 100° C. gewogen. Vom Harn wurde die Menge, das specifische Gewicht, die Reaction und der resp. Eiweissgehalt bestimmt.

Nachdem die Thiere so 3—5×24 Stunden gehungert hatten, wurden sie, falls sie nicht schon von selbst umgekommen waren, durch Entbluten getödtet und der Magendarmcanal genau nach der von Swirski<sup>1)</sup> angegebenen Art und Weise behandelt.

Der ganze Magendarmcanal wurde so in vier Abschnitte zerlegt:

1. Magen; 2. Dünndarm (vom Beginn des Duodenums bis zum Eintritt des Dünndarms in den Blinddarm am Beginne des Sacculus rotundus); 3. Blinddarm (vom Beginne des Sacculus rotundus bis zum Anfange des Colons); 4. Dickdarm (vom Beginne des Colons, kenntlich an den drei Längsstreifen, Taeniae coli, bis zum tiefsten von der Bauchhöhle aus erreichbaren Abschnitte des Rectums).

Zur Untersuchung mit Morph. hydrochl. kamen neun Kaninchen, von denen sieben dem Hunger mit Maulkorb, zwei dem Hunger ohne einen solchen unterworfen wurden. Ausser einem Kaninchen (*E*), welchem das Morphin mit H<sub>2</sub>O vermittelst Schlundsonde direct in den Magen eingeführt wurde, erhielten alle übrigen das Morphin als subcutane Injection.

In der folgenden Tabelle gebe ich die Zahlen für die bei 100° C. getrockneten Inhalte der einzelnen Abschnitte des Magendarmcanals der Kaninchen, die mit und ohne Maulkorb unter Morphin gehungert haben.

Tabelle I.  
Hunger mit Maulkorb und Morphin.

Kaninchen	Hungerdauer	Körpergewicht	Magen	Dünndarm	Blinddarm	Dickdarm	Magendarm	Morphin in Summa
<i>A</i>	5×24	1180	2,0236	1,7927	3,2250	1,1179	8,1592	0,12
<i>B</i>	4×24	1500	2,8106	1,3523	2,9837	1,6141	8,7610	0,18
<i>C</i>	3×24	1180	3,8337	1,4430	5,8364	2,0564	13,1695	+0,20 <sup>a)</sup>
<i>D</i>	4×24	2130	7,1906	1,1923	9,6609	3,2187	21,2625	0,27
<i>E</i>	4×24	1270	4,4724	0,7627	4,6249	3,4920	13,3520	+0,26
<i>F</i>	5×24	1345	3,2118	1,1826	7,7856	2,1349	14,3149	per os 0,66
<i>G</i>	4×24	1320	5,7805	1,4503	14,0987	0,8775	22,1670	+0,76
Mittel . . . . .			4,1890	1,3108	6,8878	2,0673	14,4551	—
Mageninhalt = 1 gesetzt			1,0000	0,3129	1,6442	0,4935	—	—

1) Swirski, l. c. S. 283.

2) Das Pluszeichen in dieser und Tabelle II zeigt an, dass das Kaninchen selbst verendet ist.

## Hunger ohne Maulkorb mit Morphin.

Kanin- chen	Hunger- dauer	Körper- gewicht	Magen	Dünn- darm	Blind- darm	Dick- darm	Magen- darm	Morphin in Summa
<i>H</i>	3 > 24	1202	9,3123	2,4500	10,5161	3,0849	25,3633	0,56
<i>I</i>	4 > 24	1295	11,5802	1,3886	11,3200	4,4773	28,7661	0,30
Mittel . . . . .			10,4462	1,9193	10,9180	3,7811	27,0647	—
Mageninhalt = 1 gesetzt			1,0000	0,1837	1,1054	0,3613	—	—

Bevor wir zu einer Besprechung der gefundenen Zahlen übergehen, ist es unerlässlich, die Kothmengen zu kennen, die von den mit und ohne Maulkorb hungernden Kaninchen unter der Morphinwirkung ausgeschieden wurden. Wir wissen aus den Untersuchungen Swirski's<sup>1)</sup>, dass in den ersten 24 Stunden des Maulkorbhungers von den Kaninchen Kothmengen ausgeschieden werden, die meistens die Norm übersteigen, und zwar findet die Entleerung schon einige Stunden nach Application des Maulkorbes statt. Es musste nun von Interesse sein, zu beobachten, ob die genannte Erscheinung sich bei dem Maulkorbhunger mit Morphin wiederholt oder durch die Einwirkung des letzteren ausfällt. Es durfte das letztere angenommen werden, da das Morphin bekanntlich die Peristaltik herabsetzt.

Tabelle II.

## Hunger mit Maulkorb und Morphin.

Kanin- chen	1 > 24	2 > 24	3 > 24	4 > 24	5 > 24	Summa
<i>A</i>	5,6500	1,9977	0,6870	0,4250	0,5650	9,3247
<i>B</i>	12,8900	7,5450	3,6850	0,7280	0	24,8480
<i>C</i>	4,7000	10,1610	+ 4,3388	0	0	19,1998
<i>D</i>	19,3700	0,5163	4,3570	0,8447	0	25,0985
<i>E</i>	13,6742	7,0120	0	+ 1,0038	0	21,6900
<i>F</i>	11,5140	7,3000	4,6007	1,5100	3,6100	28,5347
<i>G</i>	10,7000	5,9573	+ 3,1917	0	0	19,8490
Mittel . .	11,2154	5,7842	2,9800	0,6445	0,5964	21,2206

## Hunger ohne Maulkorb mit Morphin.

<i>H</i>	0	0	+ 2,5350	0	0	2,5350
<i>I</i>	0,8450	0	0	0	+ 0,3230	1,6680
Mittel . . . . .						2,1015

1) Swirski, l. c. S. 296.

Wir sehen aus der vorstehenden Tabelle zunächst, dass die Mittelzahl für die Kothentleerung in den ersten 24 Stunden um 3,5 g die Mittelzahl<sup>1)</sup> der täglichen Ausleerungen normaler Kaninchen übersteigt. Wollen wir uns jedoch über den Grad der Beeinflussung der Fortbewegung des Darminhaltes durch Morphin orientiren, so berechnen wir die Mittelzahl für die Kothentleerung der fünf mit Maulkorb hungernden Kaninchen aus der Arbeit Swirski's und bringen die von uns gefundene Zahl in Abzug:

24,3834

21,2206

3,1628

3,1628 g Koth sind also von den mit Maulkorb und Morphin hungernden Kaninchen weniger ausgeschieden worden, was einer Minderausscheidung von 12 % entspricht. Da beim Hunger mit Maulkorb vom vierten Tage ab rund 0,3 g im Magen als fester Inhalt vorhanden ist, bei unseren ebenso hungernden und ausserdem mit Morphin behandelten Kaninchen im Durchschnitte 4,2 g im Magen sich vorfinden, so weist das unzweifelhaft auf eine durch das genannte Alkaloid hervorgerufene Verlangsamung der Fortbewegung des Inhaltes im genannten Abschnitte des Nahrungsschlauches hin, da durch Verwendung eines Maulkorbes die Einführung des Kothes ausgeschlossen ist.

Der Dünndarm zeigt keine bedeutende Verlangsamung der Fortbewegung seines Inhaltes. Immerhin ist eine geringe Vermehrung des letzteren, um ca. 0,3, bei den Maulkorb-Morphinkaninchen zu constatiren.

Der Blinddarm, das zweite grosse Reservoir des Darminhaltes, weist eine auffallendere Füllung auf als derjenige der nur mit einem Maulkorb hungernden Kaninchen und ebenso schliesslich der Dickdarm.

Wir constatiren somit in allen Theilen des Nahrungsschlauches der mit Maulkorb und Morphin hungernden Kaninchen eine stärkere Füllung als bei denen, die nur mit einem Maulkorb versehen, gehungert haben.

Von Swirski ist als die Grenze für das Verweilen des Mageninhaltes beim Maulkorbhunger  $4 \times 24$  Stunden angenommen. In welchem Maasse aber für die einzelnen Tage bis zu dem genannten Termin der Magen der Maulkorbankaninchen sich entleert, ist bis jetzt durch speciell hierauf gerichtete Versuche noch nicht fest-

1) Sie beträgt 7,7 und ist berechnet aus dem Mittel für die tägliche Kothausscheidung normaler Kaninchen in der citirten Arbeit Swirski's S. 294 und in dieser Arbeit S. 293.

gestellt worden. Es wäre das wichtig, um zu bestimmen, zu welcher Zeit ein die Peristaltik herabsetzendes Mittel seine Wirkung entfaltet hat. Daher war es mir sehr angenehm, über einen Versuch zu verfügen, der einen Einblick in die genannten Verhältnisse gestattet. Herr Privatocent Dr. Swirski überliess mir die Benutzung eines Versuches, wo einem Kaninchen nach vorhergegangener entsprechender Fütterung ein Maulkorb für  $1 \times 24$  Stunden aufgesetzt wurde. Nach Ablauf genannter Frist wurde es getödtet und wie bekannt behandelt.

Kaninchen von 1320 g Gewicht hungert  $1 \times 24$  Stunden mit einem Maulkorbe versehen. Durch Entbluten getödtet.

Mageninhalt . . .	1,1940 g
Dünndarminhalt . .	1,2749 „
Blinddarminhalt . .	15,6687 „
Dickdarminhalt . .	<u>1,5700 „</u>
	19,7076 g.

In 24 Stunden entleerter Koth auch bei  $100^{\circ}$  C. getrocknet = 25,7550 · Magendarminhalt und Koth = 45,4626 g.

Dieser Versuch zeigt, dass im Verlaufe von 24 Stunden nach Aufsetzen eines Maulkorbes 25,7550 g Koth entleert wurden, welche Menge aus dem Coecum gekommen sein musste, da normaler Weise durchschnittlich 4,6 g im Dickdarme sich vorfinden. Es wäre also, die mittlere Füllung des Blinddarmes normaler Kaninchen mit 21 g angenommen, der ganze im letzteren befindliche Inhalt zusammen mit dem im Dickdarme befindlichen im Laufe der ersten 24 Stunden entleert worden. Dafür wären, entsprechend dem Verluste, aus dem Dünndarme und dem Magen, der ca. 16 g enthalten hätte, so viel fortgegangen, dass eben im letzteren 1,1 g, im Dünndarme 1,2 und im Blinddarme 15,6 Inhalt, bei  $100^{\circ}$  C. getrocknet, nachblieben. Nehmen wir das Kaninchen *D*, das mit Maulkorb und Morphin hungerte, zum Vergleiche, da es 46,36 g in Summa für Koth und Magendarminhalt aufwies, eine Zahl, die ungefähr mit derjenigen des Kaninchens, das  $1 \times 24$  Stunden hungerte, übereinstimmt. Da nun das Kaninchen *D* im Verlaufe der ersten 24 Stunden des Hungers mit Morphin 19,37 g Koth ausschied, so musste diese Menge aus dem Dickdarm und Blinddarm stammen, und zwar würde letzterer bis auf 5 g ungefähr entleert worden sein, wenn wir annehmen, dass derselbe zu Beginn des Hungers mit 20 g Inhalt Trockengewicht gefüllt war. Es rückt nun unterdessen Inhalt aus dem

Dünndarm und Magen nach, insgesamt ca. 14 g, von denen 3 g auf den Dünndarm und 11 auf den Magen kommen. Von letzterer Menge würde 1,1 im Dünndarm verbleiben, während 13 g in den Blinddarm übergegangen wären. Wir fanden jetzt nach Ablauf von  $1 \times 24$  Stunden im Magen 7 g, im Dünndarme 1,1, im Blinddarm 18 g. Da nun, wie wir aus der Tabelle I sehen, das Kaninchen *D* nach Ablauf von  $4 \times 24$  Stunden 7 g Inhalt im Magen und 1,1 im Dünndarme hatte, so ist anzunehmen, dass im Laufe der weiteren Hungertage aus dem Magen und dem Dünndarme kaum etwas weiter fortgerückt ist. Es wären also die genannten Theile auf dem Standpunkte stehen geblieben, welcher dem Abschlusse der ersten 24 Stunden des Hungers entsprach. Der Blinddarm hingegen hätte seine Thätigkeit noch fortgesetzt, da am zweiten Tage noch 0,5, am dritten 4,3 und endlich am vierten Tage noch 0,8 g entleert wurden. Diese Entleerungen bewirkten es dann, dass der Blinddarm, der nach Ablauf der ersten 24 Stunden noch 18 g enthielt, durch successive Abgabe der soeben genannten Kothmengen allmählich auf 9,5 Inhalt angelangt ist, nachdem er noch 3,2 g zur Füllung des Dickdarms hat hergeben müssen.

Die Kaninchen, welche mit Morphin, aber ohne Maulkorb gehungert haben, zeigen im Magen eine stärkere, im Blinddarme hingegen eine schwächere Füllung als die Kaninchen, welche unter denselben Umständen, aber ohne Morphin hungern. Indem wir die nähere Besprechung dieser Verhältnisse auf Weiteres verschieben, möchten wir hier noch hervorheben, dass bei diesen Kaninchen unter der Morphinbehandlung sich die von Swirski gemachte Beobachtung, dass sie ihren Koth verzehren, wiederholte. Man konnte es dem Mageninhalte der Thiere sofort ansehen, dass er aus gefressenem Koth bestand und zwar durchgängig. Es fand sich im Magen kein Inhalt, der auf den ursprünglich zu Beginn des Hungers bestehenden zurückzuführen war. Es wäre das sofort durch die grösseren Stücke der Hülsen von Getreidekörnern kenntlich gewesen. Der Inhalt bestand aus äusserst feinem dunkelbraunem Pulver, ähnlich feinem Schnupftabak. Der Kothkreislauf war also unter der Morphinbehandlung nicht unterbrochen worden. Während der Hungerzeit wurde von den Kaninchen durchschnittlich 2,1 g Koth ausgeschieden, also etwas mehr als von den ebenso, aber ohne Morphin hungernden Kaninchen, die 1,7 g aufwiesen.

Das Morphin. hydrochlor. wurde von mir in 2 %iger Lösung

in Einzelgaben, die zwischen 0,02—0,16 g schwankten, subcutan injicirt. Die Injectionen begannen sofort zu Beginn jedes Versuches und wurden im Laufe des Tages je nach Umständen wiederholt. Nur das Kaninchen E erhielt täglich ein Mal das Morphin, 0,06 in 20 ccm Wasser, vermittelt der Schlundsonde direct in den Magen. Die Injectionen riefen nur eine Somnolenz hervor, die sehr bald nach der Einführung des Mittels auftrat und je nach der Menge desselben längere oder kürzere Zeit andauerte. Nur in den letal endigenden Fällen wurde die Seitenlage einige Zeit vor dem Exitus eingenommen. Sobald dieser Zustand eintrat, wurde von einer Injection Abstand genommen. Von neun Kaninchen kamen fünf um, darunter auch beide ohne Maulkorb hungernde Kaninchen.

Erwähnt sei noch, dass die von den Maulkorb-Morphinkaninchen entleerten Harnmengen um mehr als das Dreifache diejenige der Maulkorbkaninchen überstiegen. Es schieden nämlich die letzteren im Mittel 52,7 ccm Harn aus, die ersteren hingegen 163,7 ccm. Die Kothmengen der letzteren waren daher auch bedeutend weniger wasserreich als diejenigen der Maulkorbkaninchen.

Nachdem wir so mit den Folgen der Morphinbehandlung von Kaninchen, die mit und ohne Maulkorb hungerten, bekannt geworden sind, musste die Frage aufgeworfen werden, wie gut gefütterte Kaninchen sich in Bezug auf den Magendarmcanal bei Morphingebrauch verhalten würden.

Herr Privatdocent Dr. Swirski war so freundlich mir einen der von ihm beobachteten Fälle zu überlassen, aus dem man ersieht, dass das Morphin bei gut gefütterten, nicht hungernden Kaninchen keine die Peristaltik hemmende Wirkung hervorbringt.

Ein Kaninchen von 1698 g erhält als Futter nur Hafer und dazu Wasser. Im Verlaufe von sechs Tagen werden zuerst die täglich ausgeschiedenen Kothmengen gewogen und darauf im Verlaufe von weiteren sechs Tagen Morphin, hydrochl. täglich ein Mal per os mit 35 ccm Wasser eingeführt und zugleich das Gewicht der Kothmengen bestimmt.

17. November 1902: Kein Koth.

18. " " 7,30 g Koth.

19. " " 22,02 " "

20. " " 23,82 " "

21. " " 15,65 " "

22. " " 27,82 " "

1. Einführung von Morph. hydrochl. 0,06 g  
in 35 ccm Wasser mit der Sonde.

---

96,61 g Koth = 56,3907 g bei 100° C. getrocknet.



	Frisch gewogen	Bei 100° C. getrocknet	Morph. hydrochl.
23. November:	15,27 g Koth	9,8157	0,06
24. "	24,70 " "	16,9747	0,06
25. "	15,40 " "	11,5415	0,06
26. "	22,57 " "	16,7758	0,12
27. "	10,82 " "	5,7502	0,12
28. "	7,50 " "	4,3770	0,12
	95,76 g Koth	65,2349	0,60

29. November. Dem Kaninchen wird ein Maulkorb aufgesetzt, nachdem vorher noch Morphin. hydrochl., 0,12 g mit 50 ccm Wasser, per Sonde in den Magen eingeführt worden. Die an diesem Tage vor Application des Maulkorbes ausgeschiedene Kothmenge betrug:

$$18,27 \text{ g Koth} = 11,2134 \text{ g}$$

$$30. \text{ November: } 21,30 \text{ " " } = 13,5012 \text{ "}$$

$$1. \text{ December: } 13,76 \text{ " " } = 8,9125 \text{ "}$$

Der Maulkorb wird abgenommen, und das Kaninchen erhält von jetzt ab nur Kleeheu als Futter, dazu Wasser in gemessenen Quantitäten. Der Koth, der bis dahin eine gelbweissliche Farbe in Folge des Haferfutters hatte, wird unter der nun eingeschlagenen Fütterung allmählich braun. Der bis dahin saure Harn wird alkalisch. Der Harn enthielt 0,25—0,3 % Eiweiss nach Esbach.

6. December. Es hat sich jetzt beim Kaninchen ein colossaler Durst eingestellt. Die hingestellten 150 ccm Wasser werden vom Thiere in einem Zuge ausgetrunken. Neu hingestellte 150 ccm Wasser werden im Laufe des übrigen Tages verbraucht.

$$47,50 \text{ g Koth} = 15,3105 \text{ g getrocknet.}$$

$$7. \text{ December: } 135,75 \text{ " " } = 46,2893 \text{ " "}$$

Das Kaninchen ist sehr unruhig, sobald eine vorgesezte ungenügende Menge Wassers verbraucht ist. Es erwartet mit Ungeduld neue Portionen. Harn 295 ccm von stark alkalischer Reaction, 1007 spec. Gewicht; enthält kein Eiweiss und keinen Zucker. Das Gewicht des Kaninchens nimmt von Tag zu Tag ab, trotzdem es enorme Mengen von Kleeheu verzehrt. Der Durst besteht weiter; dementsprechend sind die entleerten Harnmengen colossal.

Nachdem das Thier immer schwächer geworden, liegt es schliesslich auf der Seite und verendet am 14. December. Der Magendarminhalt entsprach dem Maulkorbhunger von 1—2 × 24 Stunden, da das Kaninchen seinen Koth nicht mehr fressen konnte.

Mageninhalt . . . . .	1,2265 g
Dünndarminhalt . . . . .	1,4054 „
Blinddarminhalt . . . . .	14,7837 „
Dickdarminhalt . . . . .	1,3860 „
Magendarminhalt . . . . .	18,8016 „

Aus diesem Versuche ersieht man, dass das Morphin, in Mengen von 0,06—0,12 g täglich per os eingeführt, bei gleichzeitiger reichlicher Fütterung nicht im Stande war, eine Behinderung der Kothentleerung herbeizuführen. Es stimmt das Gewicht des frisch entleerten Kothes für die der Morphinbehandlung vorhergehende Periode genau mit derjenigen der Morphinperiode überein. Ein Unterschied ist aber in den Trockengewichten: die während der Morphinbehandlung entleerten Fäces sind wasserärmer als die vorher ausgeschiedenen; letztere enthalten 42 %, erstere 32 % Wasser. Es entspricht das dem, was wir bei den Maulkorb-Morphinkaninchen sahen, dass der Koth bei ihnen wasserärmer war als bei den nur mit Maulkorb hungernden. Wir sehen aber auch hieraus, dass die Eindickung der Fäces an sich nicht die Ursache für eine Behinderung der Fortbewegung des Magendarminhaltes sein kann, da hier beim normal gefütterten Kaninchen der geringere Wassergehalt der Fäces von keinen Folgen in Bezug auf Constipation war.

Dass die verabfolgten 0,7 g Morphin. hydrochlor. das Centralnervensystem stark geschädigt hatten, ist aus der schweren Erkrankung zu sehen, die unter den Symptomen des Diabetes insipidus zum Tode führte. Die Fütterungsweise des Thieres ist hierbei nicht im Spiele gewesen, da ganz gleich gefütterte Thiere durchaus nicht ähnliche Krankheitssymptome aufweisen.

Stellen wir die in unserer Arbeit für die einzelnen besprochenen Hungergruppen mit Morphin gefundenen Zahlen mit den normalen und den zwei Hungerformen ohne Morphin aus der schon citirten Arbeit von Swirski, den Mageninhalt = 1 gesetzt, in einer Tabelle zusammen, so ergibt sich das auf S. 296 folgende Resultat:

Aus der Tabelle III ist ersichtlich, dass die ohne Maulkorb hungernden Morphinkaninchen den normalen am nächsten stehen und darauf die erste Gruppe der Maulkorb-Morphinkaninchen folgt, gebildet aus den Kaninchen A—E (incl.) der Tabelle I, die mit 0,12—0,26 g Morphin. hydrochlor. behandelt worden. Die mit grossen Dosen des Alkaloides behandelten weichen schon stark ab von dem normalen, durch den mehr als das Doppelte des Mageninhaltes be-

tragenden Blinddarminhalt. Von den normalen Kaninchen entfernen sich die ohne Morphin hungernden Kaninchen am meisten.

Tabelle III.

Inhalt vom	Normale Kaninchen	Hunger ohne Maulkorb mit Morphin	Maulkorbhunger mit Morphin 0,14—0,27	Maulkorbhunger mit Morphin 0,66—0,76	Ohne Maulkorb hungernde	Maulkorbkaninchen
Magen . . .	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Dünndarm . .	0,1887	0,1781	0,3234	0,2928	0,2960	3,4764
Blinddarm . .	1,0243	1,1054	1,3015	2,4336	4,1642	12,9643
Dickdarm . .	0,2233	0,3613	0,5684	0,3305	1,0831	2,2619

Um die während der Morphinbehandlung im Darmcanale sich abspielenden Vorgänge einigermaassen zu übersehen, ist es nöthig, die Summe aus den Darminhaltsgewichten und dem Koth der hungernden Morphinkaninchen mit derjenigen der ohne Morphin hungernden Kaninchen zu vergleichen.

	Magendarminhalt	Koth	Summa
Mit Maulkorb hungernde Kaninchen .	5,6944	24,3834	30,0778
Mit Maulkorb u. Morphin hungernde Kaninchen . . . . .	14,4551	21,2206	35,6757
Ohne Maulkorb hungernde Kaninchen . . . . .	23,1090	1,7131	24,8222
Ohne Maulkorb mit Morphin hungernde Kaninchen . . . . .	27,0647	2,1015	29,1662

Aus der Tabelle ersieht man, dass der Magendarminhalt bei beiden Arten des Hungerns unter der Morphinbehandlung an Gewicht zunimmt. Diese Gewichtszunahme kommt nun zu Stande nicht allein desswegen, weil weniger ausgeschieden wird, sondern auch offenbar desswegen, weil der Inhalt selbst zunimmt. Die mit Morphin hungernden Maulkorbkaninchen scheiden wohl 3,1628 g Koth weniger aus, aber im Magendarmcanal sind nach Abzug der genannten Zahl noch immer 5,5979 g mehr als bei den ohne Morphin hungernden Maulkorbkaninchen. Bei den ohne Maulkorb hungernden Kaninchen ist dieser Unterschied ebenfalls sehr deutlich. Bei den mit Morphin hungernden Kaninchen ist im Magendarmcanal 3,9 g Inhalt mehr vorhanden als bei den ohne Morphin hungernden. Wir haben es also bei den Morphinkaninchen ausser mit dem zurückgehaltenen Darminhalte noch mit dem sich neu bildenden zu thun. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, dass im Magen, dem Orte, wo nach

der Annahme von Marmé und Leineweber<sup>1)</sup> die Ausscheidung des Morphins erfolgt, auch schon ein Theil der aus dem Organismus sich abscheidenden Stoffwechselproducte ausgeschieden wird. Zum anderen Theile wird dann der weitere Darmcanal dafür verantwortlich zu machen sein. Dass aber im Magen bei den mit Maulkorb hungernden Morphinkaninchen noch ein Theil von dem vor dem Versuche eingeführten Futter nachzuweisen war, ist ohne Zweifel. Wie viel aber von dem gefundenen Inhalte auf vorher Eingeführtes und unter der Morphinbehandlung speciell Hinzugekommenes zurückzuführen war, ist von uns nicht weiter verfolgt worden. Wir nehmen an, dass das Plus auf den ganzen Magendarmcanal gleichmässig vertheilt ist, um die Verhältnisse zu besprechen, unter denen die Vertheilung des Inhaltes auf den Nahrungsschlauch erfolgt ist. Hinweisen möchten wir nur noch auf den Umstand, dass die bei 100° C. getrockneten einzelnen Darmabschnitte der Morphinkaninchen durchschnittlich leichter waren als die entsprechenden Theile bei den ohne Morphin hungernden Kaninchen. Ebenso war der Gewichtsunterschied der genannten Theile bei den Morphinkaninchen unter einander ein geringerer als bei den beiden Hungerarten ohne Morphin unter einander.

Um die Wirkung des Morphins auf den Gastrointestinaltract der Kaninchen, wie wir sie in dieser Arbeit kennen gelernt haben, an der Hand der bekannten experimentellen Forschungen auf diesem Gebiete zu prüfen, erlauben wir uns in Kurzem auf die einschlägige Literatur einzugehen.

Die seiner Zeit von Nothnagel<sup>2)</sup> angenommene Erklärung der Morphinwirkung auf den Darm, dass es sich hauptsächlich um eine Reizung des Splanchnicuscentrums bei kleinen Morphindosen, bei grösseren hingegen um eine Lähmung des genannten Centrums handele, ist durch die nachfolgenden Arbeiten von Pal<sup>3)</sup> und Berggrün bestätigt worden.

Die Arbeiten von Pohl<sup>4)</sup> und Jacobj<sup>5)</sup> haben jedoch die An-

---

1) Marmé, Deutsche med. Wochenschr. 1883 Nr. 14.

2) Nothnagel, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes S. 62. Berlin 1884.

3) Pal und Berggrün, Arbeiten aus den Institut für allgem. u. exper. Pathologie zu Wien. 1890.

4) Pohl, Ueber Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. 34 S. 99. 1894.

5) Jacobj, Beiträge zur physiol. u. pharmakol. Kenntniss der Darmbewegungen. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. 29 S. 210. 1892.

gaben Nothnagel's, betreffend die centrale Wirkung des Morphins, nicht bestätigen können. Jacobj fand bei intravenöser Application von 0,08 g Morphin. hydrochlor. bei Kaninchen wohl eine geringe Abschwächung des Splanchnicustonus, aber keine wirkliche Lähmung des Centrums, denn nach Entfernung der Nebennieren erzeugte ClNa-Reizung eine ausgedehntere peristaltische Bewegung, wie auch Reizung des Vagus eine stärkere Peristaltik der Därme hervorrief. Diese Beobachtung stimmt mit der Mehrzahl der von Pohl an Kaninchen angestellten Versuche überein. Anders war aber das Resultat, wenn Jacobj in eine Darmschlinge 0,02 g Morphin. hydrochlor. injicirte. Vagusreizung brachte zuerst in der Schlinge, in die injicirt wurde, keine Bewegung hervor. 7 Minuten darauf konnte durch die Reizung der Vagi auch an dem gesammten Darne keine Bewegung mehr hervorgerufen werden. Opiumtinctur gab unter diesen Bedingungen ganz dasselbe Resultat. Jacobj kommt zum Schlusse, dass grössere Morphingaben den Hemmungstonus, der von den Nebennieren ausgeht oder vermittelt wird, nicht wesentlich herabsetzen, und dass es sich bei der innerlichen Anwendung des Morphins oder Opiums als Beruhigungsmittel auf den Darm um eine locale Wirkung des Alkaloides auf in der Darmwand gelegene Apparate handelt. Reize, die sonst Bewegungen auszulösen im Stande sind, werden wirkungslos.

Eine vermittelnde Stellung nehmen Spitzer<sup>1)</sup> und v. Vá-mossy<sup>2)</sup> ein. Spitzer nimmt an, dass das Opium resp. Morphin durch Erregung centraler Hemmungen zum grösseren Theile, zum kleineren durch Herabsetzung der eigenen Empfindlichkeit des Darmes die Schwächung der Peristaltik erzeugt. Für die centrale Reizung sprach der Umstand, dass ein grösserer Unterschied im Verhalten der morphinisirten Thiere vor und nach Durchschneidung der Splanchnici vorhanden war als bei den Thieren, denen der Splanchnicus durchschnitten war, vor und nach der Morphinisirung. v. Vá-mossy hebt den Unterschied zwischen der intravenösen und der localen Application des Opiums resp. Morphins hervor. Bei intravenöser Einführung käme es zu einer Herabsetzung der Peri-

---

1) Spitzer, Experimental-Untersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Virchow's Archiv Bd. 123 S. 622. 1891.

2) v. Vá-mossy, Zur Wirkung der Opium-Alkaloide auf die Darmbewegungen. Deutsche med. Wochenschr. 1897 p. 457.

staltik durch Betäubung des Centrums, indem durch den Vagus centripetal geleitete Erregung im Gehirne verhindert wird, auf centrifugale darmbewegende Bahnen übertragen zu werden. Bei der Injection in den Darm konnte v. Vámosy die locale Beeinflussung der Darmganglien, wie Pohl und Jacobj sie fanden, constatiren.

Schmiedeberg<sup>1)</sup> erklärt die Herabsetzung der Peristaltik durch Morphin bei Durchfällen mit der Annahme, dass gewisse Nerven-elemente in der Darmwand existiren, welche die vom Darmlumen her zu ihnen gelangenden Reize auf die ebenfalls in der Darmwand gelegenen motorischen, die Darmbewegungen vermittelnden nervösen Centra übertragen, und dass die Erregbarkeit dieser Nerven durch das Morphin vermindert wird. Eine Lähmung der motorischen Ganglien und der Muskeln ist bei der Morphinwirkung nach Schmiedeberg ausgeschlossen.

Nach dieser kurzen literarischen Umschau scheint es zunächst, als wenn ein Unterschied zwischen dem intravenös resp. subcutan eingeführten und dem per os in den Magen verabreichten Morphin zu machen wäre. Während das per os eingeführte durch Lähmung resp. Abstumpfung sensibler Apparate den Darm weniger erregbar mache für Reize, die ihn treffen, entfalte das intravenös oder subcutan eingeführte Morphin am Darme, selbst in grossen Dosen, fast gar keine Wirkung.

Für uns ist von Interesse, dass Jacobj den Darm von Hungerkaninchen auf den Vagusreiz bei 120 mm R.-A. nicht reagiren sah, wohl aber nach Entfernung der Nebennieren. Da nun bei normal gefütterten Kaninchen Reizung des Vagus bei derselben Stromstärke kräftige Darmbewegungen veranlasste, so ist bei Hungerkaninchen ein Ueberwiegen des Hemmungstonus anzunehmen.

Aus den Untersuchungen Swirski's wissen wir, dass das ohne Maulkorb hungernde Kaninchen bis zum achten Tage ungefähr einen ganz regelmässigen Kothkreislauf unterhält, eine vollkommene Unthätigkeit der Gedärme liegt also nicht vor. Solange das Thier sich auf den Füßen hält und noch nicht auf der Seite liegt, also seinen Koth noch erfassen kann, besteht noch immer eine Peristaltik. In solchen Fällen verhält sich der Mageninhalt zu dem des Blinddarmes wie 1:4. Da eine normale Füllung des Magens nur dann erreicht ist, wenn die Füllung desselben ungefähr der des Blind-

---

1) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakol. 4. Aufl. S. 109. Leipzig 1902.

darmes gleichkommt, so müssen wir annehmen, dass das Gleichgewicht zwischen den beiden grössten Reservoirs des Nahrungsschlauches beim Hunger ohne Maulkorb gestört ist. Der Blinddarm erhält die constante Füllung mit ca. 14 g im Durchschnitte mit grosser Hartnäckigkeit, entspricht also der Füllung des Hungers von  $1-2 \times 24$  Stunden. Es scheint dem hungernden Kaninchen eben mehr auf die Füllung des Blinddarmes, als die des Magens anzu kommen. Man brauchte ja nur sich einen Nachlass der Hemmungswirkung zu denken, und der Magen könnte in seiner Füllung dem des Blinddarmes gleichkommen. Es bleibt aber eine Hemmungswirkung bestehen, wie es die Untersuchungen von Jacobj und v. Vámosy zeigen. Wenn nun ein ohne Maulkorb hungerndes Kaninchen Morphin erhält, so bildet sich, wie wir sahen, eine Vertheilung des Magendarminhaltes heraus, wie sie bei den normalen Kaninchen sich vorfindet (s. Tabelle III). Dass der Magen hierbei seinen vollen Inhalt abgegeben hat, haben wir oben gesehen; es ist also nichts in ihm liegen geblieben, was zu Beginn des Versuches in ihm vorhanden war, er ist jetzt mit Inhalt gefüllt, der verzehrten Koth darstellt. Der Blinddarm aber ist nicht so gefüllt wie bei den ohne Morphin hungernden, er enthält nur 10 g, statt 14 g im Durchschnitte; zu Gunsten des Magens hat er von seinem Inhalte abgegeben. Die Hemmungswirkung des Splanchnicus ist also hier überwunden worden. Aus dem Versuche XIX von Jacobj<sup>1)</sup> geht hervor, dass nach 0,08 g Morphin. hydrochlor. die Hemmungswirkung des Splanchnicus abgeschwächt wurde. Da nun nach Entfernung der Nebennieren die Vagusreizung eine noch stärkere Bewegung der Därme hervorrief, ist anzunehmen, dass es sich hierbei nicht um Veränderungen an den Darmganglien handelt, sondern um Abschwächung von Hemmungsimpulsen, die durch die Nebennieren vermittelt werden und wohl vom Rückenmarke herkommen. Es ist also eine Entleerung des Blinddarmes erreicht worden, wie sie beim ohne Morphin hungernden Kaninchen nicht stattfindet. Dadurch ist aber auch das Gleichgewicht zwischen Magen- und Blinddarminhalt hergestellt.

Während bei den Kaninchen, die ohne Maulkorb hungern, im Laufe der Hungerzeit nur unbedeutende Kothmengen, im Durchschnitt 1,7 g, ausgeschieden werden, tritt bei den mit Maulkorb

---

1) Jacobj, l. c. S. 210.

hungernden meistens eine die Norm übersteigende Kothentleerung im Laufe der ersten zwei Tage ein. Ein durchfallartiger Charakter der Ausleerungen hängt von der Fütterungsweise der Thiere ab, indem Kartoffeln, als vorwiegende Nahrung, ganz besonders massige Fäces herbeiführen, während bei Haferfütterung die Kothmengen in der genannten Zeit wohl auch erhöht sind, aber kein Durchfall eintritt.

Die Ausleerungen betragen im Durchschnitte 24,3 g bei Kaninchen, die Kleeheu, Hafer und Brot erhalten. Indem sich Magen und Blinddarm entleeren, stellt sich in Bezug auf den Inhalt ein Gewichtsverhältniss wie 1:13 her. Auf den ersten Blick hin könnte es erscheinen, als wenn es sich hier um eine noch stärkere Splanchnicuswirkung handeln müsste als bei den ohne Maulkorb hungernden Kaninchen. Es ist das aber nicht der Fall; da der Magen sich bis auf ein Minimum, 0,3 g, entleert, und im Blinddarme 3,7 als mechanisch nicht entfernbare Koth nachbleiben, hat der Magendarmcanal das Minimum der Entleerung erreicht, dessen er überhaupt fähig ist. Da die Ausleerungen unentwegt vor sich gegangen sind, ist ein Ueberwiegen der motorischen Vagusimpulse vor der Hemmungswirkung des Splanchnicus anzunehmen. Es ist eine Regulirung in der Weise, dass vom Gehirne aus auf das Splanchnicuscentrum gerichtete Erregungen die Ausleerungen im Interesse des Organismus herabsetzen, wie man eigentlich hätte erwarten können, nicht erfolgt. Nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Swirski liess sich im Kochsalzbade an Maulkorbkaninchen kein Ueberwiegen der Splanchnicus- vor der Vaguswirkung nachweisen, wie das bei Kaninchen, die ohne Maulkorb hungerten, der Fall war.

Wenn nun bei dem Maulkorbhunger Morphineinspritzungen gemacht oder das Alkaloid per os eingeführt wird, so sieht man besonders bei den Thieren, die mit kleineren Morphingaben behandelt wurden, eine Vertheilung des Magendarminhaltes sich ausbilden wie bei normalen Thieren. Um dies zu erreichen, musste vor allen Dingen die Peristaltik des Magens herabgesetzt sein, denn sonst hätte nichts in ihm nachbleiben können, und andererseits durfte die Peristaltik im Blinddarme nicht zu sehr abgeschwächt werden, damit nicht eine Ueberfüllung desselben einträte. Das letztere scheint bei den mit grösseren Gaben Morphin, 0,65—0,76 g, behandelten der Fall gewesen zu sein. Der Mageninhalt verhielt sich zu dem des Blinddarmes wie 1:2,4, während das Verhältniss bei den mit kleineren Dosen behandelten wie 1:1,3 war. Um der Frage näher zu gehen,



ob wir es mit einer Wirkung des Morphins auf die Darmganglien oder mit einer durch das Alkaloid bewirkten Alteration der vom Centralnervensystem herkommenden Impulse zu thun haben, müssen wir auf die Verhältnisse beim gefütterten Kaninchen zurückgreifen. Wir sahen, dass eine Verminderung der Kothentleerung bei dem mit Hafer gefütterten Kaninchen nicht eintrat, trotzdem das Morphin. hydrochlor. in Dosen von 0,06 g in den ersten drei Versuchstagen, in den letzten drei jedoch zu 0,12 g täglich ein Mal per os eingeführt wurde. In der Vorperiode ohne Morphin wurde täglich durchschnittlich 9,4 g Koth entleert, während in der Morphinperiode 10,9 g ausgeschieden wurden. Application eines Maulkorbes bewirkte eine die Norm etwas übersteigende Ausleerung ohne Durchfall, wie das gewöhnlich bei Haferfütterung der Fall ist. Wir konnten also nichts finden, was auf eine Behinderung der Kothentleerungen, eine herabgesetzte Peristaltik hinwies. Es durfte erwartet werden, dass durch die locale Application eine directe Einwirkung des Morphins auf die Nerven, welche Reize aus dem Darmlumen empfangen und auf die motorischen Darmganglien übertragen, erzielt werde. Wäre eine Abstumpfung der genannten Nerven eingetreten, so hätte eine merkbare Verminderung der Kothentleerung die unausbleibliche Folge sein müssen. Nehmen wir andererseits an, dass die lähmende Wirkung des Morphin die vom Vaguscentrum ausgehenden Impulse abschwächt und die vom Splanchnicuscentrum ausgehenden Hemmungsimpulse herabsetzt, so könnte man sich vorstellen, dass trotz einer centralen Beeinflussung die Peristaltik nicht gestört wird. Die abgeschwächten Vagusimpulse haben auch weniger Hemmungen zu überwinden. Die Verhältnisse beim Kaninchen sind derart, dass durch die beständige Sorge um die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen Magen und Blinddarm eine fast fortwährende Nahrungsaufnahme stattfindet, was bei Fleischfressern nicht der Fall ist. In dem gefüllten Magen des Kaninchens vertheilt sich die eingeführte Morphinmenge auf die in ihm befindliche Masse, und sehr bald gelangt das nicht resorbierte Morphin in den Dünndarm, der schnell passirt wird, um im Blinddarme, der eine dem Magen gleichkommende Masse Inhalt hat, sich zu vertheilen. Es kommt so das Morphin bei der steten Erneuerung des Inhaltes und der verhältnissmässig schnellen Passage desselben nicht zur Wirkung. Von dem in den Magen ausgeschiedenen Morphin sind gewiss Wirkungen zu erwarten, sie scheinen aber jedenfalls keinen die Peristaltik herabsetzenden Effect zu haben.

Anders verhält es sich mit den Kaninchen, die während des Hungers mit Morphin behandelt werden. Wir sahen, dass beim Hunger ohne Maulkorb durch Morphin eine Abschwächung der Hemmungswirkung des Splanchnicus eintrat, wodurch es dem Thiere möglich wurde, durch gefressenen Koth ein Gleichgewicht zwischen dem Magen- und Blinddarminhalt herzustellen. Beim Hunger mit Maulkorb tritt unter gleichzeitiger Morphinbehandlung die Entleerung des Magens bis zu einer Grenze ein, die nicht in merkbarer Abhängigkeit steht von der verabreichten Morphinmenge, mochte dieselbe subcutan oder per os verabfolgt sein. Wohl aber lässt sich eine Abhängigkeit der Füllung des Blinddarmes von der des Magens bei Dosen von 0,14 – 0,27 g constatiren: entweder entspricht die Füllung des ersteren der des letzteren vollkommen oder übersteigt sie um etwas. Während also die Magenfüllung eine für das Thier individuelle minimale Grenze erreicht, gibt dementsprechend der Blinddarm von seinem Inhalte ab. Wenn bei der Herabsetzung der Magenperistaltik das in den Magen ausgeschiedene Morphin auch eine Rolle spielt, so dürfte dieselbe doch nicht entscheidend sein. Es ist vielmehr anzunehmen, dass das genannte Alkaloid eine Abschwächung der Impulse, die auf den Vagus zum Darmcanale gehen, bewirkt. Damit nun die in den Blinddarm gelangenden Darmcontenta nicht stauen, denn eine Abschwächung der Vagusimpulse würde den Splanchnicustonus vergrössern, tritt hier eine theilweise Lähmung des Centrums ein, was eine Entfernung des Ueberschüssigen zur Folge hat. Bei den mit grossen Morphinmengen, 0,66—0,76 g, behandelten Maulkorbkaninchen ist die excessive Füllung des Blinddarmes durch eine locale Beeinflussung der Darmganglien vermittelt des in diesen Fällen bedeutenden, in den genannten Darmtheil oder in den Magen ausgeschiedenen und hierher gelangten Morphinquantitäten zu erklären.

Aus der vorliegenden Arbeit glauben wir folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Die Vertheilung des Magendarminhaltes normaler Kaninchen in der Weise, dass der Magen- und Blinddarminhalt in einem Gleichgewichte sich befinden, deutet darauf hin, dass diese Einrichtung für die Erhaltung des Organismus nothwendig ist.
2. Beim Hunger mit und ohne Maulkorb tritt eine Störung dieses Gleichgewichtes ein, indem der Blinddarm dadurch das Uebergewicht erhält, dass der Magen sich mehr oder weniger entleert.

3. Während des Hungers ohne Maulkorb subcutan einverleibtes Morphin. hydrochlor. führt durch eine Abschwächung des Splanchnicustonus eine Peristaltik herbei, die es dem Thiere ermöglicht, durch den verzehrten Koth eine Magendarmfüllung in dem Verhältnisse zu erzielen, wie sie den normalen Kaninchen zukommt.

4. Bei Maulkorbkaninchen bewirkt Morphin. hydrochlor. in Gaben von 0,14—0,27 g im Verlaufe von 3—5  $\times$  24 Stunden einverleibt, durch eine Abschwächung motorischer, längs den Vagis zum Darmcanale gelangender Impulse, zum geringeren Theile durch locale Betäubung der Darmganglien, sowie durch eine theilweise Lähmung des Splanchnicuscentrums eine Vertheilung des Magendarminhaltes, wie sie derjenigen normaler Kaninchen nahe kommt. Dosen von 0,66—0,76 g Morphin hydrochlor. bringen ein Ueberwiegen des Blinddarminhaltes wahrscheinlich dadurch zu Stande, dass eine locale Beeinflussung der Blinddarmganglien durch in den Darm ausgeschiedenes Morphin eintritt.

5. Während der Morphinbehandlung nimmt der Magendarminhalt beim Hunger mit und ohne Maulkorb merklich an Gewicht zu.

Herrn Privatdocenten der kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat) Dr. med. G. Swirski bitte ich, meinen aufrichtigsten Dank entgegen zu nehmen für die freundliche Ueberlassung des Themas und eines Theiles des Materials der Arbeit wie auch für die lebenswürdige Unterstützung mit Rath und That bei der Abfassung dieser Arbeit.

---

(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

## Fortgesetzte Untersuchung über den Glykogengehalt der foetalen Leber und die Jodreaction des Glykogenes.

Von

**E. Pfüger.**

---

### § 1. Ueber den Glykogengehalt der foetalen Leber.

Bekanntlich gelangte Claude Bernard<sup>1)</sup> durch die Untersuchung der verschiedenen Organe der Embryonen zu der Ansicht, dass die Leber in der ersten Hälfte des foetalen Lebens kein Glykogen enthalte, obwohl die Muskeln, Lungen u. s. w. erhebliche Mengen beherbergen. Weil diese Behauptung so räthselhaft ist, entschloss ich mich, sie genauer zu prüfen.

Claude Bernard entzog der Leber das Glykogen mit siedendem Wasser. Heute weiss man, dass man auf diese Weise recht erhebliche Mengen von Glykogen übersehen kann, weshalb ich die Frage in der Art prüfte, dass ich die foetale Leber mit siedender Kalilauge löste und daraus das Glykogen mit Alkohol fällte.

Ich berichtete bereits in Bd. 95 S. 19 dieses Archives über meine ersten Ergebnisse, welche bewiesen, dass in der Leber von Embryonen, die sich ungefähr in dem zweiten Viertel des foetalen Lebens befinden, das Glykogen niemals vermisst wurde. Wenn nun auch zuweilen in der foetalen Leber nicht unerhebliche Mengen (bis zu 0,79 %) Glykogen nachgewiesen werden konnten, war es doch auffallend, dass in der Regel der Gehalt unter 0,1 % lag, ja bis auf Spuren herabsank, während in den Muskeln beträchtliche Mengen von Glykogen niemals fehlten.

Zur richtigen Beurtheilung dieser auf den ersten Blick auffallenden Thatsachen ist aber zu beachten, dass die Leber der Kälber

---

1) Claude Bernard, Journal de la Physiologie t. 2 p. 335. 1859.

E. Pfüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

nach der Geburt — wenigstens in Bonn — gewöhnlich ebenfalls sehr arm an Glykogen gefunden wird, obwohl die Muskeln daran reich sein können. Ich zeigte durch Fütterungsversuche, dass auch die Leber dieser Kälber reich an Glykogen wird, wenn man die Thiere einige Tage vor dem Schlachten gut ernährt. Die Armuth der Leber an Glykogen ist bei diesen Thieren also sicher nur durch mangelhafte Ernährung bedingt. Aehnlich verhält es sich mit dem Pferde. Die Leber erweist sich der Regel nach als sehr arm, die Muskeln sehr reich an Glykogen. Auch hier habe ich durch besondere Fütterungsversuche festgestellt, dass die Leber der Pferde bei guter Ernährung sehr reich an Glykogen wird.

Weil man bei Analysirung der foetalen Leber aus den frühen Entwicklungsperioden, um ausreichendes Material zu haben, auf grosse Thiere — also die Kuh — angewiesen ist und nur der Zufall die Embryonen von Thieren zuführt, deren Trächtigkeit vor dem Schlachten nicht bekannt war, so fehlte mir die Möglichkeit, die trächtige Kuh vor der Tödtung einige Tage reichlich mit Kohlehydraten zu füttern. Bei solcher Fütterung würde es sich zeigen, ob die Leber der jungen Embryonen im Stande ist, so grosse procentige Glykogenmengen aufzuhäufen, wie die der Thiere nach der Geburt.

Möglich bleibt also vor der Hand nur die Untersuchung, ob grundsätzlich, wie Claude-Bernard behauptet hat, die foetale Leber in den frühen Entwicklungsperioden überhaupt gar kein Glykogen enthält.

Ich hatte bis jetzt noch nicht die Lebern aus dem ersten Viertel der Embryonalzeit untersucht, und ich setzte mir deshalb vor, bis zu den frühesten Perioden zurückzugreifen, in denen die Kleinheit der Leber noch nicht dem chemischen Nachweise eine natürliche Grenze setzt.

Ich gebe in der Tabelle auf S. 307 eine Zusammenstellung der Ergebnisse an den Foeten, welche ich untersuchen konnte.

In sämtlichen Lebern liess sich Glykogen sicher nachweisen, sowohl durch die Jodreaction als durch die Bildung von Zucker nach Inversion der Glykogenlösung mit Salzsäure von 2,2%. Beim Kalbsfoetus von 13 cm resp. 5 Wochen Alter liess sich aus der 2,6 g schweren Leber ein Extract gewinnen, welches die Jodreaction nicht mit Sicherheit festzusetzen erlaubte. — Dahingegen lieferte die Leber des 25 cm langen Kalbsfoetus, der angeblich 6 Wochen alt

war, ein Extract, welches sofort mit Jod tief rothbraun wurde; beim Erhitzen verschwand die Farbe, kehrte aber beim Abkühlen kräftig zurück. — Dasselbe Extract lieferte nach Inversion bei Ausführung der Zuckerreaction in später beschriebener Weise eine beträchtliche Abscheidung von Kupferoxydul.

Art des Thieres	Länge des Thieres (von Schnauze bis Schwanzwurzel)	Angebliches Alter des Thieres	Gewicht der Leber	Normale Dauer der Trächtigkeit
Kalbsfoetus	13 ccm	5 Wochen	2,6 g	9 Monate
Kalbsfoetus	25 "	6 Wochen	23,0 "	9 Monate
Kalbsfoetus	31 "	8 Wochen	51,0 "	9 Monate
Kalbsfoetus	31 "	7 Wochen	51,0 "	9 Monate
Kalbsfoetus	34 "	11 Wochen	84,0 "	9 Monate

Die wichtigste Thatachenreihe besteht darin, dass die embryonale Leber ganz ausserordentlich grosse Schwankungen im Glykogengehalte darbietet, so dass bald reichliche Mengen, bald nur Spuren gefunden werden, während die Muskeln stets beträchtliche Vorräthe an Glykogen darbieten. Es ist genau dasselbe Verhältniss, wie ich es bei dem erwachsenen Pferde gefunden habe, und hier liegt die Ursache unzweifelhaft in dem Ernährungszustande des Thieres. Die Leber ist eine grosse Vorrathskammer, welche bei guter Nahrungszufuhr Massen von Glykogen aufspeichert, welche zur Zeit des Mangels mit grösster Freigebigkeit an die verschiedenen Organe des Körpers abgegeben werden. Es ist etwas ganz Gewöhnliches, dass die Muskeln der geschlachteten Pferde 2% Glykogen, die Leber aber nur einige Zehntel Procent enthält. Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, dass es sich beim Embryo genau ebenso verhält, weil auch seine Leber die uneigennützige Vorrathskammer zur Ernährung des übrigen Körpers darstellt.

Der Nachweis des Glykogens der foetalen Leber macht grössere Schwierigkeiten, weshalb ich folgende Vorschrift empfehle, die ich zur Erleichterung des Verständnisses auf 100 g Leber beziehe.

100 g Leber werden mit 100 ccm Kalilauge von 60% im Wasserbad erhitzt und dann abgekühlt. Die auf 200 ccm aufgefüllte Organlösung versetzte ich mit 200 ccm Wasser und diese 400 ccm Mischung mit 400 ccm Alkohol von 96% Tr. Man ver-

fährt also im Wesentlichen so, wie ich es in meiner Abhandlung<sup>1)</sup> über die quantitative Glykogenanalyse vorgeschlagen habe. Besonders zu beachten ist aber, dass das Kochen der foetalen Leber mit Kalilauge eine Reihe von Stunden fortgesetzt werden soll, um die Eiweissstoffe ihrer Fällbarkeit durch Alkohol möglichst zu berauben, was trotzdem nicht vollständig gelingt. — Es ist ferner zu beachten, dass die nach der Verdünnung mit Wasser erhaltene trübe Lösung nicht filtrirt wird, ehe man den Alkohol zur Fällung hinzufügt. Warum dies vorgeschrieben wird, kann erst in einer später zu veröfentlichenden Abhandlung gerechtfertigt werden.

Nach einer Reihe von Stunden setzt sich ein braunes Sediment ab, welches (am Besten nach ungefähr 24 Stunden) durch ein schwedisches Filter abfiltrirt wird. Sobald die Flüssigkeit beinahe abgetropft ist, wäscht man das Glykogen mit einer Lösung, welche besteht aus

1 Vol. Lauge von 15 % KOH

2 „ Alkohol „ 96 % Tr.

Man bringt diese Waschlösung in das Becherglas, in dem die Glykogenfällung vollzogen worden ist, und giesst daraus zwei Mal auf das Filter. — Nach Abtropfen giesst man Alkohol von 96 % auf das Filter, wodurch das Glykogen zum Schrumpfen gebracht wird. Nach Abtropfen des Alkohols giesst man sterilisirtes Wasser auf und fährt so lange damit fort, als das Filtrat sich noch mit Alkohol trübt. Diese Filtration nimmt eine Reihe von Stunden in Anspruch, weil schleimige Flocken die Poren des Filters mehr oder weniger verstopfen.

## § 2. Ueber die Vorbereitung des Leberauszuges für die Jodreaction des Glykogenes.

Es handelt sich jetzt darum, zuerst die Jodreaction auf Glykogen anzustellen. Ich habe in letzter Zeit gefunden, dass die Gegenwart von Säuren und ebenso von Alkohol die Schärfe dieser Reaction beeinträchtigt.

Demgemäss dampfe ich das alkalische Filtrat auf dem Wasserbad in einer Glasschale auf ein kleines Volum von 20 bis 50 ccm ein, um den Alkohol zu verjagen, lasse abkühlen und neutralisire mit sehr verdünnter Essigsäure höchst sorgfältig, füge endlich noch

---

1) E. Pflüger, dieses Archiv Bd. 93 S. 163.

ein wenig Essigsäure zu, bis ich die erste Spur saurer Reaction erhalte.

Es haben sich Eiweissflockchen ausgeschieden, welche durch ein sehr kleines nasses Filter abfiltrirt werden. Das klare Filtrat dient nun zuerst zur Anstellung der Jodreaction.

Ehe ich zur Beschreibung der hier in Betracht kommenden Erscheinungen übergehe, will ich eine kleine Untersuchung mittheilen, die ich über die Jodglykogenreaction angestellt habe.

### § 3. Die Jodreaction mit reinem Glykogen.

Zuerst sei daran erinnert, dass es sich bei dieser um eine Reihe sehr verschiedener Farben handelt, deren Ton von der Concentration der Jodglykogenlösung abhängt, beginnend mit blassem Gelbbraun, das durch Rothbraun in das schönste tiefste Roth übergeht. In dünnster Schicht hat aber diese concentrirte Lösung einen Stich in's Braune, besonders deutlich, wenn es sich um das Glykogen der Leber handelt.

Weil die Jodlösung auch ohne Gegenwart von Glykogen einer farblosen Flüssigkeit einen gelbröthlichen Farbenton ertheilt, muss die Jod-Glykogenreaction stets controlirt werden wie ich schon früher immer hervorhob<sup>1)</sup>).

Man füllt zwei Reagentgläser gleichen Calibers mit gleichen Mengen derselben Jodlösung und fügt dann einen Tropfen Glykogenlösung einem der Reagentgläser zu.

Noch zweckmässiger ist es, wie Madame Gatin-Grużewska in meinem Laboratorium gefunden und hier mitzutheilen erlaubt hat, wenn man zwei Reagentgläser gleichen Calibers so beschickt, dass man in das eine Reagentglas Wasser und in das zweite ein gleiches Volum der auf Glykogen zu untersuchenden Lösung bringt und dann in jedes Reagentglas aus einer Bürette je einen Tropfen einer sehr concentrirten Jodlösung fallen lässt.

Erhitzt man nun beide Reagentgläser gleichzeitig gleichstark und gleichlang, so ergibt sich die wichtige Thatsache, dass der noch so grosse anfänglich vorhandene Farbenunterschied vollkommen verschwindet. Beim Kochen einer Jodglykogenlösung tritt also zuletzt die Farbe

---

1) E. Pflüger, dieses Archiv Bd. 75 S. 198. 1899.



auf, welche die Lösung schon hatte, ehe das Glykogen hinzugesetzt wurde. Diese Farbe ist folglich nur durch das freigewordene Jod bedingt; dies zeigt, dass die Jodglykogenverbindung sich beim Erhitzen vollkommen zersetzt. Da beim Abkühlen die Farbe der Jodglykogenverbindung zurückkehrt, handelt es sich um Resociation. Die Jodreaction des Glykogenes muss also vom Standpunkt der Dissociation lockerer Verbindungen erklärt werden.

Dies macht dann auch die weitere Thatsache verständlich, dass beim Erhitzen eine Jodglykogenlösung stärker als die Controlprobe gefärbt bleibt, wenn ein gewisser Ueberschuss von Jod vorhanden ist. Daraus folgt, dass bei 100° C. die Resociation der Jodglykogenverbindung nicht vollständig aufgehoben ist. Die grössere Zahl freier Jodmoleculé schafft trotz der durch die hohe Temperatur bedingten verstärkten Dissociationsgeschwindigkeit die Möglichkeit, dass doch eine gewisse Zahl von Glykogenmoleculén sich in jedem Moment mit Jod sättigen kann.

Die mitgetheilten Thatsachen sind mit chemisch reinem Glykogen aus den Muskeln des Pferdes und aus der Leber des Hundes und Kaninchens gewonnen worden. — Ich verhehle nicht, hervorzuheben, dass ich auch zwei von Madame Gatin-Grużewska dargestellte und mir zur Verfügung überlassene Präparate desselben Glykogenes aus Hundeleber benutzen konnte, deren chemische Reinheit von dieser Dame durch den Beweis der Freiheit von Stickstoff und Asche und viele andere Charakterisirungen bewiesen worden war, worüber sie bereits theilweise in ihrer Abhandlung<sup>1)</sup> „über die Praecipitationserscheinungen des reinen Glykogenes“ berichtet hat.

Es leuchtet ein, dass die mitgetheilten Thatsachen ermöglichen, die Jodmenge annähernd zu bestimmen, welche durch eine gegebene Glykogenmenge in maximo gebunden zu werden vermag, sowie umgekehrt aus der zur Sättigung nöthigen Jodmenge die unbekannte Glykogenmenge zu berechnen.

Auch bleibt für den Analytiker zu beachten, dass beim Erhitzen einer Jodglykogenlösung die Reaction der „Entfärbung“ nur dann gut gelingt, wenn kein erheblicher Jodüberschuss angewandt worden ist.

---

1) Madame Gatin-Grużewska, dieses Archiv Bd. 100 S. 634. 1903.

#### § 4. Die Jodglykogenreaction der Extracte der foetalen Leber.

Wenden wir uns jetzt zur Anwendung der Jodreaction auf die aus der foetalen Leber erhaltenen neutral reagirenden Extracte. Höchst sonderbare Abweichungen treten auf.

Man füllt eine mit Glashahn versehene Bürette mit einer Jod-Jodkaliumlösung, die so concentrirt ist, dass ein kleiner Tropfen 5 ccm Wasser kräftig gelb färbt. — Die Lösung enthielt 3,215 % freies Jod. —

Von 2 Reagensgläsern gleichen Calibers füllt man das eine mit 5 ccm des auf Glykogen zu prüfenden Leberauszugs, das andere mit 5 ccm destillirten Wassers.

Ich beschreibe zuerst eine Reihe von Thatsachen, die man nicht erwartet, in der Reihenfolge, wie sie dem Leser das Verständniss erleichtern. Ich beobachtete, dass ein Tropfen Jodlösung in einem Leberauszug starke Braunfärbung erzeugte, welche beim ruhigen Stehen des Reagensglases im Laufe einiger Stunden im Kalten von selbst spurlos verschwand. Niemals wird dies bei einer reinen Glykogenlösung beobachtet. War diese durch Erhitzen entfärbt worden, so stellt sich beim ruhigen Stehen im Kalten die Farbe vollkommen von selbst wieder her.

Die Schnelligkeit, mit welcher beim Stehen im Kalten die Färbung aus einer glykogenhaltigen Leberlösung verschwindet, ist sehr verschieden. Zuweilen erscheint nach Zusatz eines Tropfens der Jodlösung die braune Reaction, um beim Schütteln der Flüssigkeit sofort wieder zu verschwinden.

Es kommt sogar vor, dass trotz der Gegenwart von Glykogen ein Tropfen Jodlösung gar keine Farbenveränderung der Lösung hervorbringt.

Diese Thatsachen beweisen, dass in den der Untersuchung unterworfenen Extracten der foetalen Leber ein Stoff vorhanden ist, welcher das Jod fest chemisch bindet.

Es ist deshalb nicht auffallend, dass die Jodglykogenreaction aus solchen Extracten beim Erhitzen sehr schnell vollkommen bis zur Farblosigkeit verschwindet. Es ist ferner verständlich, dass beim Abkühlen der durch die Erhitzung entfärbten Lösung die Farbe nicht wiederkehrt. Setzt man aber einen zweiten Tropfen starker Jodlösung hinzu, so verschwindet die hierdurch wieder erzeugte tief-  
rothe Farbe beim Erhitzen abermals vollständig und kehrt beim

Abkühlen nicht zurück. Das lässt sich oft 6 bis 10 Mal wiederholen zum Beweise, dass der das Jod fest bindende Körper sehr beträchtliche Jodmengen verschluckt, ehe er gesättigt ist. Je mehr man sich durch immer erneuten Jodzusatz der Sättigung nähert, um so langsamer findet die Bindung statt. Denn man muss immer längere Zeit bis zu vollkommener Entfärbung erwärmen. Die experimentelle Ermittlung des Sättigungspunktes bietet deshalb einige Schwierigkeit.

Hat man endlich vollkommene Sättigung der das Jod festbindenden Substanz erzielt, so verhält sich die Leberlösung dem Jod gegenüber wie die Lösungen chemisch reinen Glykogenes. Ein Tropfen Jodlösung erzeugt die entsprechende Färbung, welche durch Erhitzen bis zu dem Farbenton abblasst, den die Controlprobe darbietet. Es tritt also beim Kochen der Jodglykogenlösung keine vollkommene Entfärbung mehr ein, und stets kehrt beim Abkühlen die ursprüngliche kräftige Röthung wieder zurück. —

Es erscheint auf den ersten Blick auffallend, dass diese lockere Jodglykogenverbindung zu Stande kommen kann, wenn neben dem Glykogen ein das Jod fest bindender Stoff vorhanden ist.

Ist die Menge des fest bindenden Stoffes gross neben einer kleinen Glykogenmenge, beobachtet man thatsächlich wie bereits erwähnt, die sofortige Entfärbung der zugesetzten Jodlösung. —

Ist aber das Glykogen in verhältnissmässig grösserer Menge vorhanden, so tritt die rothbraune Jodreaction ein, gerade so wie ein Tropfen Silberlösung ein Lösungsgemenge von Chromat und Chlorid roth macht, obwohl auch hier die Entfärbung sich dann allmählich vollzieht, weil die stärkeren Affinitäten (des Chlors) auf Kosten der schwächeren (der Chromsäure) sich sättigen. Vielleicht handelt es sich auch bei der Störung der Jodglykogenreaction um mehr als einen einzigen Atomencomplex, der das Jod fest bindet, so dass noch secundäre Reactionen in Betracht kommen.

## § 5. Ueber die Jodreaction der Extracte der Organe erwachsener Thiere.

Es ist nothwendig, hervorzuheben, dass die das Jod fest bindende Substanz nicht etwa nur von der foetalen Leber geliefert wird.

Sie lässt sich aus den Muskeln in sehr reicher Menge erhalten. Aus 100 g Pferdefleisch stellte ich mir Glykogen dar mit Hülfe meiner im Bd. 93 dieses Archives S. 163 genauer beschriebenen Methode.

Der nach der Neutralisation wie oben bereits erwähnt filtrirte, schön opalisirende Auszug gab mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid keine Fällung. Zur Verfügung waren ungefähr 50 ccm Lösung, in denen das Glykogen aus 100 g Pferdefleisch enthalten sein musste. Es war also eine starke Lösung.

Ein Tropfen einer sehr concentrirten Jod-Jodkaliumlösung zugefügt zu 5 cmm dieses in einem gewöhnlichen Reagensglas befindlichen Muskelauszuges erzeugte dichte, undurchsichtige Röthung. Beim Erhitzen verschwand die rothe Farbe schnell vollständig und kehrte beim Abkühlen nicht zurück. Ein zweiter, dritter, vierter, fünfter, sechster Tropfen verhielten sich ebenso. Nach dem sechsten Tropfen erschien beim Abkühlen der nach dem Erhitzen nur schwach gelblich gefärbten Lösung eine geringe Röthung wieder. Der siebente Tropfen machte die Lösung abermals undurchsichtig. Die rothe Farbe verschwand nach dem Kochen nicht vollständig, kehrte aber fast vollständig beim Abkühlen wieder zurück. Das liess sich öfter wiederholen.

Es war nun die Frage, ob sich die das Jod bindende Substanz nicht vom Glykogen trennen lasse.

Ich hatte wenigstens in einem Falle gefunden, dass bei der nach Brücke-Külz ausgeführten Glykogenanalyse ein das Jod fest bindender Stoff in dem alkoholischen sauren Filtrat enthalten ist, aus welchem das Glykogen durch Filtration entfernt worden war. Ich wusste ausserdem, dass die durch das Brücke'sche Reagens bei der Glykogenanalyse nach Brücke-Külz gefällten Quecksilber-eiweissverbindungen zum Theil leicht in Weingeist löslich sind. Ich suchte also mein Glykogen nach Külz zu reinigen, indem ich es mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid versetzte, mit 2 Vol. Alkohol fällte und nach 12 Stunden abfiltrirte. Ich hatte die Hoffnung, dass der das Jod fest bindende Stoff ein Eiweissstoff sei, welcher mit Quecksilber eine in Alkohol lösliche Verbindung eingehen werde. Das gefällte Glykogen wurde zuerst wiederholt mit Alkohol von 66 % Tr. gewaschen, wodurch die röthliche Farbe desselben nicht ganz beseitigt werden konnte. Ich wusch dann mit absolutem Alkohol, der zwar das Jod besser entzog, ohne aber vollkommen weisse Farbe zu erzielen. Ich löste deshalb das Glykogen in Wasser, fällte es nochmals mit Alkohol und erhielt so ein schneeweisses Präparat. Ich löste dasselbe in Wasser, neutralisirte bis zu sehr schwach alkalischen Reaction, verjagte den Alkohol auf dem Wasserbad und erhielt schliesslich ungefähr 40 ccm Lösung.

Als ich mit diesem nach Kütz gereinigten Glykogen nun die oben beschriebenen Versuche wiederholte, zeigte es sich, dass der das Jod fest bindende Körper noch ausgezeichnet kräftig vorhanden war. Denn die durch Jod undurchsichtig gemachte Glykogenlösung wurde durch Erhitzen vollkommen farblos, und durch Abkühlen konnte die Farbe nicht wieder hervorgerufen werden. Viele Male habe ich das an derselben Probe nach erneutem Jodzusatz wiederholen können, bis der Punkt eintrat, wo der das Jod fest bindende Körper gesättigt war. Dann tritt beim Erhitzen der rothbraunen Glykogenlösung nicht mehr vollständige Entfärbung ein, und beim Abkühlen stellt sich das Roth wieder her. Trotz der Gegenwart des Kaliumquecksilberjodids und Salzsäure war also doch ein sehr grosser Theil des jodbindenden Körpers mit dem Glykogen durch Alkohol gefällt worden.

Da ich noch einen Rest dieser aus Pferdefleisch dargestellten und nicht ausreichend gereinigten Glykogenlösung hatte, beschloss ich, eine Reinigung mit Hülfe der Reaction von Pflüger-Nerking<sup>1)</sup> zu versuchen. Ich füllte auf zu 100 ccm, die ich auf 3% KOH + 10% JK gebracht hatte, fällte mit 50 ccm Alkohol von 96% Tr., filtrirte durch schwedisches Filter, wusch zuerst mit einer Mischung von einem Vol wässriger Lösung von 3% KOH und 10% JK +  $\frac{1}{2}$  Vol Alkohol von 96% Tr., darauf mit Alkohol von 66% mehrmals, endlich mit Alkohol von 98,9%, unter dem ich das Glykogen einige Zeit stehen liess, indem ich den Abfluss des Filtrates hinderte.

Nach Abfluss des Alkohols löste ich mit Wasser, verjagte den Alkohol auf dem Wasserbad, neutralisirte die abgekühlte Lösung mit Essigsäure. Jetzt war der das Jod fest bindende Körper verschwunden. Jetzt konnte durch Erhitzen der rothen Jodglykogenlösung kein vollkommenes Verschwinden durch selbst langes und wiederholtes Kochen mehr hervorgerufen werden, d. h. die Jodglykogenreaction verhielt sich in jeder Beziehung so, wie ich es für reine Glykogenlösungen beschrieben habe.

Es ist also hiermit ein Mittel gefunden, welches die Störung der Glykogenreaction durch den das Jod festbindenden Körper beseitigt. Man wird jetzt gewiss in vielen Fällen Glykogen an Orten nachweisen können, wo dies früher nicht gelingen konnte. Leider habe ich diese wichtige Thatsache erst entdeckt, nachdem ich die Unter-

---

1) E. Pflüger und J. Nerking, dieses Archiv Bd. 76 S. 531. 1899.

suchung über die Leber der jüngsten Foetalperiode bereits abgeschlossen hatte.

Beiläufig möge hier noch eine Reaction angegeben werden, durch die sich der das Jod fest bindende Stoff neben dem Glykogen verräth.

Versetzt man eine Lösung reinen Glykogenes mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid, so bleibt sie für etwa eine Stunde und länger von annähernd unveränderter, schwach gelblicher Farbe. Allmählich wird das Gelb stärker ausgeprägt und geht in röthlichbraun über. Auch eine glykogenfreie solche Lösung zeigt allmählich diese oder eine ähnliche Aenderung. Offenbar zerlegt die Salzsäure das Jodid unter Freiwerden von Jodwasserstoff, der an der Luft sich allmählich unter Abscheidung von Jod oxydirt. Ist Glykogen in der Lösung, so tritt deshalb die Jodglykogenfarbe hervor. Die Bräunung beginnt im ruhig stehenden Reagensglas von der freien Oberfläche aus, wegen des Contacts mit dem atmosphärischen Sauerstoff. Wie mir schien, beschleunigt das Licht die Schnelligkeit der Bräunung.

Hat man aber eine Glykogenlösung, welche wie bei den Organextracten mit dem das Jod fest bindenden Körper verunreinigt ist, dann tritt bei Zusatz von Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid die Jodglykogenreaction fast sofort ein und wächst schnell an Stärke. Es ist also ein Stoff da, welcher wie eine Oxydase wirkt. —

Nachdem der das Jod fest bindende Körper sowohl aus der foetalen Leber des Kalbes als aus den Muskeln des erwachsenen Pferdes erhalten worden war, lag die Folgerung nahe, dass dieser Stoff allgemein bei der Glykogenanalyse in Betracht komme.

Ich untersuchte deshalb noch die Leber des erwachsenen Kaninchens. 103 g Leberbrei wurden mit 103 ccm Lunge von 60% KOH 3 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt und dann genau so verfahren, wie es für die foetale Leber und die Muskeln des Pferdes bereits beschrieben wurde. Da eine ganz ungeheure Menge von Glykogen gewonnen war, betrug die neutrale zur Untersuchung dienende Lösung 150 ccm.

5 ccm dieser Lösung, die also ungefähr dem Auszug aus nur 3 g Leber entsprachen, setzten mich durch die ungeheure Stärke der jodbindenden Kraft in Erstaunen. Bis zu 38 Tropfen = 2 ccm meiner concentrirten Jodlösung (sie war in der Bürette von 1 cm lichtem Durchmesser absolut undurchsichtig) wurden von diesen 5 ccm Glykogenlösung vollständig entfärbt. In 1 ccm der Jodlösung

waren 0,03215 g Jod, also 0,06430 g Jod genügten erst zur Sättigung. Erst nach der Sättigung traten dann die Erscheinungen hervor, welches reine Glykogenlösungen darbieten.

Ich versuchte nun, ob es möglich sei, auch hier mit Hilfe der Kali-Jodkaliummethode das Glykogen so zu reinigen, dass die Lösung desselben Jod nicht mehr dauernd entfärbt. Dies gelang auch ausgezeichnet.

Die Reinigung nach Brücke-Külz führte ich diesmal mit einer kleinen Abänderung aus. Die mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid versetzte Glykogenlösung gab keine Fällung; aber die Opaleszenz der Lösung hatte zugenommen, weshalb ich mehrmals durch ein schwedisches Filter filtrirte und aus dem Filtrat dann in bekannter Weise das Glykogen isolirte.

Dieses nach Brücke-Külz gereinigte Glykogen enthielt nur noch Spuren des Jod fest bindenden Körpers. Dieser war also dadurch beseitigt worden, dass die durch das Brücke'sche Reagens erzeugte Trübung durch Filtration ziemlich beseitigt werden konnte. Auf dem Filter liess sich eben ein Hauch eines bräunlichen Ueberzugs bemerken.

Verfehlen will ich nicht, hervorzuheben, dass ich bei der Reinigung des Glykogenes nach den beiden Methoden niemals versäumte, durch Alkohol von 66 % Tr. aus dem gefällten Glykogen das Jodkalium beziehungsweise das Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure auszuwaschen.

Mit Rücksicht auf die Entfärbung, welche der das Jod fest bindende Körper in Glykogenlösungen hervorbringt, muss noch hervorgehoben werden, dass diese Entfärbung im strengsten Sinne des Wortes sich um so weniger absolut vollständig vollzieht, je näher man nach Zusatz grösserer Jodmengen dem Sättigungspunkte kommt. Die Lösung behält dann selbst bei wiederholtem Kochen einen schwachen Stich in's Röthliche, der besonders gegen einen weissen Hintergrund betrachtet einer schwachen Glykogenjodreaction ähnelt. Dass es sich aber nicht um diese handelt, erkennt man daran, dass die Abkühlung der Lösung nach dem Erhitzen keine Spur einer Wiederkehr der stärkeren Röthung bedingt, und dass erneutes Erhitzen keine Entfärbung erzeugt. Der Zusatz einer Spur Jod bewirkt augenblicklich die dunkle Röthung, welche beim Kochen wieder nicht ganz vollständig, sondern nur bis zu dem genannten schwach gelbröthlichen

Ton entfärbt wird. Beim Abkühlen erscheint die stark rothe Farbe auf's Neue.

Der das Jod fest bindende Körper hat also auch eine röthliche Farbe, weshalb Organextracte, welche kein Glykogen oder nur Spuren desselben enthalten, leicht zu Täuschungen führen. Unter steter Benutzung der Controlprobe muss festgestellt werden, dass beim Erhitzen die röthliche Farbe sich nicht nur umändert, sondern auch, dass sie beim Abkühlen wiederkehrt. Wünschenswerth bleibt dann immer die Reinigung des Glykogenes mit Hülfe der Jodkalium-Kalimethode oder doch die Sättigung des das Jod fest bindenden Körpers vor Ausstellung der definitiven Jodglykogenreaction.

Es ist von Interesse noch nach der chemischen Natur des so stark das Jod fest bindenden Körpers zu fragen. Was bis jetzt vorliegt, genügt zu einem sicheren Urtheil keineswegs. Die mitgetheilten Reactionen deuten aber auf einen Eiweissstoff. Denn die jodbindende Substanz wird aus wässriger Lösung durch Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid gefällt; und diese Fällung ist unlöslich oder schwer löslich in Alkohol. Ebenso sind die Verunreinigungen des Glykogenes, welches auch immer die Methode der Darstellung war, stets stickstoffhaltig. Nicht im Einklang mit der Annahme, dass es sich um einen Eiweissstoff handelt, ist die Thatsache, dass die vielen von verschiedenen Forschern ausgeführten Elementaranalysen des (unreinen) Glykogenes immer viel zu niedrige Werthe für den Kohlenstoff ergeben haben. Eine Verunreinigung des Glykogenes mit Eiweiss müsste den procentigen Kohlenstoffgehalt steigern. Nun könnte ja allerdings die Verunreinigung ein Gemenge sein. —

Auffallend ist auch die geringe Menge des Jod fest bindenden Stoffes. Denn das Glykogen aus der Kaninchenleber, welches die ungeheuer starke Jod fest bindende Wirkung zeigte, verlor sie nach Ausfällung durch das Brücke'sche Reagens fast vollständig. Auf dem Filter, das den wirksamen Stoff zurückgehalten hatte, befand sich nur ein röthlicher Hauch.

Durch diese Untersuchung ist nun eine Möglichkeit eröffnet, mit Hoffnung auf Erfolg eine quantitative Analyse des Glykogenes durch Colorimetrie auszuarbeiten. Es scheint mir aber, dass immer für angenäherte Bestimmungen meine Kalimethode der quantitativen Analyse genauer ist und schneller zum Ziele führt, wenn man den durch Inversion des Glykogenes erhaltenen Zucker titrirt. Ich hoffe durch die von mir neu gefundenen und erklärten Störungen der



Glykogenreaction noch schärfer meine Einwände gegen die von Jensen<sup>1)</sup> empfohlene Colorimetrie des Glykogenes erweitert und befestigt zu haben.

### § 6. Ueber den Nachweis des Glykogenes durch Inversion.

Obwohl nun die Ausführung der Jodglykogenreaction in der von mir gemeldeten Form genügt, um das Glykogen mit Sicherheit nachzuweisen, bleibt es bei einer wichtigen Frage wünschenswerth, das Ergebniss durch Inversion des Glykogenes zu bestätigen.

Mein Verfahren war folgendes:

Nachdem, wie oben beschrieben, das alkalische, glykogenhaltige Filtrat zur Verjagung des Alkohols auf ein kleines Volum gebracht ist, wird dasselbe mit Salzsäure neutralisirt und mit den ausgeschiedenen Flocken in ein 50 ccm-Kölbchen gegossen, auf 2,2 %  $\text{ClH}$  gebracht und drei Stunden im Wasserbad erhitzt. Dann filtrirt man durch ein kleines Filter, misst das Volum des Filtrates. Es seien 30 ccm, welche in ein Becherglas gegossen und genau mit Lauge von 60 %  $\text{KOH}$  neutralisirt werden. In dasselbe Becherglas giesst man 30 ccm der Allihn'schen Kupferlösung. — Zur Controle bringt man in ein gleich grosses zweites Becherglas 30 ccm Wasser + 30 ccm Allihn'sche Kupferlösung. Dann erhitzt man beide mit Uhrgläsern bedeckte Bechergläser gleichzeitig 30 Minuten im Wasserbade, stellt auf weisses Papier, wartet eine Stunde und überzeugt sich dann, dass nur die zuckerhaltige Lösung eine grössere Abscheidung von Kupferoxydul aufzeigt.

Handelt es sich um erhebliche Zuckermengen oder um quantitative Analyse, verfährt man nach den von mir angegebenen Vorschriften<sup>2)</sup>.

### § 7. Ergebnisse.

Als wesentliches Ergebniss dieser Untersuchung ist zu beachten:

1. Es liegt keine Berechtigung zu der Annahme vor, dass die foetale Leber in den frühesten Entwicklungsperioden kein Glykogen enthalte.

Ob die Leber während der ersten Foetalentwicklung grundsätzlich ärmer an Glykogen sei als in der Zeit nach der Geburt, kann erst durch zukünftige Untersuchungen entschieden werden.

1) Paul Jensen, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 35 S. 525.

2) E. Pflüger, dieses Archiv Bd. 93 S. 163. 1902.

2. Die rothe Jodglykogenverbindung ist eine lockere, für welche die Gesetze der in Dissociation verkehrenden chemischen Verbindungen maassgebend sind.

3. Die foetale Leber sowie die Leber und Muskeln erwachsener Thiere liefern nach der Lösung in Kalilauge das Jod fest bindende Stoffe, welche die Glykogenreaction oft erheblich stören, aber nach den im Text beschriebenen Methoden beseitigt werden können.

---

(Aus dem k. k. physiologischen Institut der böhmischen Universität in Prag.  
Vorstand: Prof. Mareš.)

## Über die Wärmeregulation im Fieber.

Nach den mittels eines Respirationscalorimeters gemeinschaftlich mit  
Prof. Dr. Scherer und Dr. A. Stych durchgeführten Versuchen.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Edward Babák**,  
Assistent des Institutes.

---

(Mit 1 Textfigur.)

---

Nachdem in den letzten zwei Jahrzehnten so zahlreiche Untersuchungen über den Stoff- und Energiewechsel im Fieber ausgeführt worden sind, könnte es scheinen, dass man wenigstens in dieser Hinsicht eine einheitliche Auffassung dieses wichtigen Processes besitzt, wenn auch seine Ätiologie (besonders die Beziehung der gesteigerten Körpertemperatur zur Infection) bisher unklar bleibt. Dies könnte man um so mehr erwarten, da die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen (N, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> u. s. w.) sowie die Calorimetrie so erfreuliche Fortschritte aufweist.

Es genügt aber nur z. B. die letzten diesbezüglichen Zusammenfassungen von Speck<sup>1)</sup> und Krehl durchzulesen, um zu erkennen, wie verschieden man über die Entstehung der fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur denkt.

Speck widmet in seiner Abhandlung „Über Kraft- und Ernährungsstoffwechsel“ dem Fieber eine besondere Besprechung, „weil man gerade von diesem mit besonderer Vorliebe und Hartnäckigkeit behauptet hat, dass eine Steigerung des Kraft- und Wärmestoffwechsels neben den Erscheinungen des Gewebszerfalls deutlich zu seinem Wesen gehöre.“ Darüber, — sagt er — dass vermehrte

---

1) C. Speck, Über Kraft- und Ernährungsstoffwechsel. Ergebnisse der Physiologie Bd. 2 S. 1. 1903.

Harnstoffausscheidung im Fieber auftritt, herrscht wohl kein Zweifel; im ganzen herrscht darüber Übereinstimmung, dass mit dem Nachlass und dem Aufhören des Fiebers der Gewebszerfall in einer Harnstoffvermehrung sich kund tut, wie sie etwa nur durch gewaltig gesteigerte Eiweissaufnahme, niemals aber auch nur entfernt durch die stärkste Steigerung des Kraftstoffwechsels bei lebhaftester Muskelanstrengung erreicht wird. Dem constanten vermehrten Zerfall lebenden Gewebes im Fieber steht keine Steigerung derjenigen Vorgänge, welche Wärme und Kraft liefern, zur Seite. Wenn man auch von der Ansicht, dass die Fieberhitze ihren Ursprung allein dieser Steigerung verdanke, mehr und mehr abgekommen ist, sagt Speck, so hält man sie doch ziemlich allgemein noch für eine für das Fieber notwendige und wesentliche Bedingung; er citirt Krehl's Aussage, dass die Fiebertemperatur durch „eine eigentümliche Vereinigung von gesteigerter Wärmeproduction und verminderter Wärmeabgabe“ bedingt ist. Dem gegenüber führt Speck an, dass die Wirkung einer Steigerung unseres Kraftstoffwechsels, des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäurebildung auf unsere Körpertemperatur gleich Null ist, so lange unsere physikalische Wärmeregulation ungestört bleibt. Die Ergebnisse der im Laboratorium Pflüger's ausgeführten Untersuchungen (Colasanti, Finkler, Lilienfeld), welche als Beweismittel für die Wärmeproductionstheorie im Fieber gehalten werden, geben nur den Einfluss zufälliger Muskelbewegungen wieder, wie sie der unbehagliche Zustand des Fiebers hervorruft; ebenso die grossen Schwankungen des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäurescheidung im Fieber erklären sich nach Speck leicht als die individuellen und zufälligen Folgen, die ein Mal Frost, Hitze, Schmerz, das andere Mal Abspannung und Ermattung hervorbringen. Auch die standhaftesten Vertheidiger einer vermehrten Wärmeproduction im Fieber haben zugegeben, dass Höhe der Körpertemperatur, Schwere der Krankheitserscheinungen, Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs und Grösse der Wärmeproduction in gar keinem Verhältnis stehen und nie parallel gehen — sagt Speck. Er bespricht die Versuche von Leyden, Liebermeister, Loewy, Riethus, Nebelthau, Krehl u. s. w. und kommt zum Resultate, dass dieselben nicht nachgewiesen haben, dass Steigerung der Oxydationsvorgänge zu den wesentlichen und unumgänglich notwendigen Erscheinungen gehört, welche das Fieber ausmachen.

Durch diese Folgerungen Speck's ist der Begriff Fieber ohne Zweifel ganz unbestimmt geworden. Denn als das Wesentliche beim Fieber erkennt er nur den gesteigerten Gewebszerfall an, wie sich dieser durch verspätete vermehrte Harnstoffausscheidung kund geben soll; wollen wir in Speck's Terminologie sprechen, so handelt es sich im Fieber um eine eigentümliche Störung des Ernährungsstoffwechsels. Der gesteigerte Kraftstoffwechsel kommt im Fieber nicht regelmässig vor: dann ist er durch zufällige Muskelbewegungen bedingt.

Demgegenüber versteht man bisher unter dem Begriffe Fieber eine über die Norm erhöhte Körpertemperatur der Homoiothermen, wie sie wohl durch gewisse Störungen der wärmeregulatorischen Einrichtungen verursacht wird. Dazu gesellen sich nun noch andere objective (z. B. verspätete Vermehrung der Harnstoffausscheidung u. s. w.) und subjektive Symptome zu. Die Hauptfrage ist, wie die Wärmeregulation im Fieber gestört wird. Eine Reihe von Untersuchungen macht es wahrscheinlich, dass die gesteigerte Körpertemperatur durch Wärmeanhäufung zustande kommt, indem die Wärmeabgabe bei normaler Wärmeproduction vermindert ist; von anderer Seite wird angegeben, dass im Fieber sehr oft gesteigerte Wärmeproduction gefunden wird, welche, wenn die Wärmeabgabe nicht parallel verstärkt wird, zur abnorm hohen Körpertemperatur führt.

Während sich also Speck vorzugsweise um die Stoffwechselverhältnisse des Fiebers interessiert, legen wir das Hauptgewicht darauf, dass das Fieber vor allem von der energetischen Seite (der Wärmeökonomie) zu betrachten ist; die energetischen Verhältnisse, welche das Wesentliche des Fieberbegriffes bilden, sind womöglich unmittelbar und gründlich zu bestimmen. Die Stoffwechseluntersuchungen allein — mag es sich um Ernährungsstoffwechsel oder Kraftstoffwechsel (Oxydationsprocesse) handeln — sind dazu ungenügend.

Nun sind aber besonders Speck's Betrachtungen über den Ernährungsstoffwechsel im Fieber völlig ungeeignet, diese energetische Auffassung zu fördern. Es soll nämlich — meint Speck — im Fieber ein massenhafter Gewebszerfall vorkommen, den er mit einer herabgesetzten Oxydation in Verbindung zu bringen bestrebt ist. Er macht z. B. folgende Aussage: „Wie wenig dieser

vermehrte Zerfall von lebendem Eiweiss im Fieber überhaupt ein Vorgang ist, der mit Oxydation etwas zu tun hat, müsste eigentlich schon ohne weiteres daraus hervorgehen, dass er eintritt bei Sauerstoffmangel, bei dem doch wohl eher an eine Reduction zu denken wäre“ (also auf ein anenergetisches Geschehen). Über die energetische Bedeutung der vermeintlichen „Modificationen und Spaltungen der vom Fiebergift angenagten und veränderten Eiweissmoleküle“ ist aber nichts mehr bekannt, als eben diese Theorie.

Vom Standpunkte Speck's lässt sich also das energetische Hauptproblem des Fiberprocesses überhaupt nicht lösen. — Doch Speck wagt es trotzdem, sämtliche Versuchsergebnisse, welche von einer gesteigerten Wärmeproduction im Fieber zeugen, mögen sie auch durch directe Calorimetrie gewonnen sein, als zufällig durch Muskelbewegungen bedingte hinzustellen. Erwägen wir nun die Verhältnisse der Wärmeproduction: Dieselbe ist im normalen Zustande des Organismus fast ausschliesslich durch Muskelthätigkeit bedingt, gegen welche die Bedeutung aller anderen Wärmequellen (Drüsen u. s. w.) erfahrungsmässig verschwindet. Wird im Fieber die Wärmeproduction gesteigert, so handelt es sich höchst wahrscheinlich um erhöhte thermische, eventuell auch um erhöhte mechanische Muskelthätigkeit (welche sich bei nicht stattfindender Übertragung der Arbeit nach aussen ebenfalls als Wärmekund gibt); diese Muskelthätigkeit kann mittels nervöser Bahnen ausgelöst werden. Es ist also vollständig begreiflich, dass Zuntz bei schwach curarisirten Tieren, welche mit Heujauche oder mit Blut septikämischer Tiere inficirt wurden, keine Steigerung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung beobachtet hat. Aber unbegreiflich ist es, dass sich Speck auf diese für die Theorie des Fiebers wichtige Angabe stützt, um die gesteigerte Wärmeproduction im Fieber überhaupt für eine ganz zufällige Erscheinung erklären zu können. Zuntz's Tiere waren eben nur inficirt oder vergiftet, aber sie hatten kein Fieber. Man könnte eher diese Versuchsergebnisse gegen Speck's Auffassung benützen.

Dass die Angaben über die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung im Fieber grosse Differenzen aufweisen, wie Speck wiederholt betont, ist unleugbar; aber die Angaben über die Steigerung des Gewebszerfalls im Fieber, welche sich auf Harnstoffbestimmungen stützen, sind ebenfalls in weiten Grenzen verschieden. Es lässt sich überhaupt auf Grund bisheriger

Untersuchungen kaum behaupten, dass die vermehrte Harnstoffausscheidung eine Bedingung der fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur ist. Da diese vermehrte Harnstoffausscheidung erst nachträglich spät erscheint (gewöhnlich am zweiten Tage), kann man sie nicht in directe Beziehung zur Fiebertemperatur bringen: wir wissen überhaupt nichts darüber, welcher Art diese Beziehung ist.

Nun wird aber heute nirgends die Steigerung der Wärmeproduction für alleinige oder regelmässige Ursache der fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur erklärt. Man ist vielmehr durchwegs bestrebt, die Verhältnisse der Wärmeregulation im Fieber überhaupt eingehend zu studiren, ohne jede Voreingenommenheit. Besonders gilt es, die Wärmeabgabe im Fieber direct genau zu messen, durch deren Verminderung ohne gleichzeitig gesteigerte Wärmeproduction ebenfalls erhöhte Körpertemperatur zustande kommen kann. Doch man darf nicht schon im Voraus die abnorm verminderte Wärmeabgabe für gesetzmässige Erscheinung eines jeden Fieberprocesses halten.

Wenn man die grosse Litteratur über das Fieber durchmustert, so kommt man immer wieder zu dem Schlusse, dass man hier mit gewissen Störungen der wärmeregulatorischen Einrichtungen zu tun hat; ob es vorzugsweise die physikalische Thermoregulation ist, welche gestört ist, oder ob es sich auch um abnorme chemische Wärmeregulation handelt, können nur directe calorimetrische Messungen, mit gleichzeitiger Gaswechsel- (und besonders Sauerstoff-) Bestimmung entscheiden.

Wenden wir uns nun zu der Reihe von Abhandlungen, welche Krehl und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> in den letzten Jahren publicirt haben.

---

1) L. Krehl u. M. Matthes, Wie entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus? Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 38. 1897. — L. Krehl, Pathologische Physiologie (S. 404—451. Das Fieber) Leipzig 1898. — L. Krehl u. M. Matthes, Untersuchungen über den Eiweisszerfall im Fieber und über den Einfluss des Hungers auf denselben. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 40. 1898. — L. Krehl u. F. Soetbeer, Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gaswechsel poikilothermer Wirbeltiere unter dem Einflusse bacterieller Infectionen? Ibid. — A. Martin, Über den Einfluss künstlich erhöhter Körpertemperatur auf die Art des Eiweisszerfalles. Ibid. — L. Krehl, Die Lehre vom Fieber auf Grund der neueren Arbeiten Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 1. 1902.

Nach Krehl lässt die übergrosse Mehrzahl der Untersuchungen und, worauf grosser Werth zu legen ist, die methodisch besten Beobachtungen im Fieber eine Steigerung der Wärmeproduction erkennen. Eine febrile Steigerung des Stoffwechsels war in allererster Linie bei Beobachtungen vermisst worden, welche nur Stichproben desselben untersuchten. Nach den Versuchen von Krehl und Matthes (1897), welche mit Rubner's Calorimeter an Kaninchen und Meerschweinchen in künstlich erzeugtem Fieber unternommen wurden, geht die Steigerung der wärmebildenden Umsetzungen im Organismus (im Mittel 120—130:100) keineswegs der Grösse des Temperaturzuwachses parallel, sondern es machen sich einmal die Einflüsse der Fieberursache, besonders aber solche der Individualität im höchsten Masse geltend. Die Wärmeabgabe ist während des Temperaturanstieges fast immer herabgesetzt, auf der Höhe des Fiebers immer erhöht, wenn eine stärkere Production von Wärme als in der Norm gefunden wurde.

Im Ganzen ist im Fieber die Wärmeabgabe mangelhaft im Vergleich zur Wärmeproduction. Es gibt aber wenig directe Erfahrungen darüber, wie der wärmeregulatorische Mechanismus im Fieber arbeitet. Für erwiesen kann man nur halten, dass die Reaction Fiebernder auf Abkühlungen meistens gestört, und zwar in sehr verschieden hohem Grade herabgesetzt ist. Um über die Frage, wie sich der fiebernde Organismus gegen stärkere Erhöhung der Wärmeproduction in seinem Innern (durch forcirte Ernährung, durch kräftige Muskelarbeit) verhält, Auskunft zu erhalten, müssten genauere Untersuchungen unternommen werden. Nach den bisherigen Beobachtungen ist die fieberhaft erhöhte Temperatur äusseren Einwirkungen gegenüber wesentlich labiler als die normale (wegen des Verhaltens der Vasomotoren und weil unvollkommener regulirt wird).

Als die wahrscheinlichste Vorstellung über die Genesis des Fiebers führt Krehl folgendes an: Die fiebererzeugende Ursache ruft abnorme Zersetzungen im Organismus hervor. Diese sind mit Steigerung des Eiweisszerfalls und der Oxydation verbunden und führen ihrerseits zu einer Störung der Wärmeabgabe, sei es dadurch, dass die Anregungen zu ihr mangelhaft sind, oder dass die abgebenden Vorrichtungen (Hautgefässe, Schweissdrüsen, Athmung) schlecht functioniren, oder endlich,



dass die Schuld an den regulirenden Apparaten des Hirn liegt. Die vorliegenden Erfahrungen sprechen für eine grosse Complicirtheit.

Das Wesentliche des Fieberbegriffes findet Krehl darin, dass es sich im Fieber um Steigerung der Eigentemperatur aus inneren Gründen handelt. Das Fieber kann also nur bei den Homoiothermen vorkommen, welche eben eine Eigentemperatur besitzen. Bei poikilothermen Tieren gelingt es, eine Überwärmung über ihre Umgebung nur dann zu erzielen, wenn die äusseren Bedingungen für die Wärmeabgabe, welche im normalen Zustande gross und sehr schnell ist, ungünstig gestaltet werden. Doch fehlt bei den Poikilothermen die Wärmeregulation vollständig: die Störung der Wärmeregulation aber charakterisirt eben das Fieber.

Krehl's Auffassung des Fieberbegriffes, wie wir sie kurz geschildert haben, entspricht den Resultaten der meisten von verschiedenen Gesichtspunkten unternommenen Untersuchungen über den Fieberprocess. Die Störung der Thermoregulation steht hier nach im Vordergrund; Krehl ist nun eifrig befasst, die anderen Erscheinungen (die verspätete Vermehrung der Harnstoffausscheidung, die qualitativen Veränderungen in der Zusammensetzung des Harns u. s. w.) mit der veränderten Wärmeökonomie in Beziehung zu bringen.

Obwohl er die abnorm verminderte Wärmeabgabe (Störung der physikalischen Wärmeregulation) auf erster Stelle für die gesteigerte Körpertemperatur verantwortlich macht, kann er so vielen übereinstimmenden Versuchsergebnissen gegenüber keineswegs der gesteigerten Wärmeproduction (chemischen Regulation) eine grosse Bedeutung absprechen. In seinen und seiner Schule Abhandlungen finden wir Bestrebungen, die Bedeutung der gesteigerten Wärmeproduction im Fieber klar zu machen. Wenn man die Wärmeökonomie des Fiebernden ohne weiteres mit derjenigen eines Gesunden vergleichen könnte, so würde man die gesteigerte Wärmeproduction im Fieber allein mit der gesteigerten thermischen Muskelthätigkeit in Beziehung bringen. Damit steht im Einklang die sehr oft gefundene Thatsache, dass der Sauerstoffverbrauch (und die Kohlensäureausscheidung) im Fieber gleichzeitig mit der erhöhten Wärmeproduction gesteigert werden, ähnlich wie es bei der Thätigkeit der normalen chemischen Wärmeregulation vorkommt. Man beobachtet sogar oft, dass auf reflectorischem Wege

heftige Muskelbewegungen und starke Muskelspannungen bei Fiebernden zustande kommen. Es hat weiter Zuntz sichergestellt, dass bei curarisirten Kaninchen nach Injektion pygener Substanzen keine Steigerung des Gaswechsels erfolgt. Heidenhain und Körner fanden bei fiebernden Hunden das Blut der rechten Schenkelvene wärmer als das der rechten Herzkammer.

Trotzdem glaubt Krehl, dass die Steigerung der Wärmebildung im Fieber nicht vom Nervensystem hervorgerufen ist. Die neurogenen, regulatorisch wirkenden Erhöhungen der Wärmeproduction, sagt er, geschehen auf Kosten von stickstofffreien Substanzen, und es ist andererseits festgestellt, dass die im Fieber pathologisch producirte Wärme ganz wesentlich durch die Zersetzungen von Eiweiss bestritten wird; stickstofffreie Substanzen zerfallen im Fieber nicht in erhöhtem Masse, es findet zuweilen wohl sogar eine Ersparung von Fett statt. Krehl hält die Annahme für wahrscheinlich, dass die pyrogenen Substanzen unmittelbar durch Zersetzung von Körperzellen wirken. Im Fieber wird durch die Intoxication reichlich Eiweiss zersetzt; von diesem leben, weil es leicht zur Verfügung steht, die abnorm stark innervirten Muskeln. Damit kann man die Thatsache gut in Einklang bringen, dass an inficirten Poikilothermen, bei denen doch jede thermische Einwirkung des Nervensystems auf die Muskeln fehlt, die Oxydation ebenfalls stark anwächst.

Inwieweit die so oft im Fieber sichergestellte gesteigerte Wärmeproduction einerseits als eine abnorme Erscheinung der gestörten chemischen Wärmeregulation, andererseits als die Folge von quantitativ (und qualitativ) verändertem Eiweisszerfall zu begreifen ist, lässt sich also bisher nicht entscheiden; die diesbezüglichen Ausführungen Krehl's sind, wie er selbst einsieht, noch ganz hypothetisch.

Von den neueren Arbeiten, welche sich theoretisch oder experimentell mit Fieber beschäftigen, führe ich noch folgende an.

Jaquet<sup>1)</sup> referirt über die Gaswechselverhältnisse im Fieber; gegen die Tierversuche, in denen so gewöhnlich gesteigerter Gaswechsel beobachtet wurde, wendet er ein, dass die Unruhe der

---

1) A. Jaquet, Der respiratorische Gaswechsel. X. Der Gaswechsel in Krankheiten. 1. Gaswechsel im Fieber S. 548—553. Ergebnisse der Physiol. Bd. 2 S. 1. 1903.

Tiere die Resultate in unberechenbarer Weise beeinflussen kann; übrigens functionirt der Regulationsmechanismus kleiner Tiere in anderer Weise als derjenige des Menschen; die chemische Regulation kommt bei denselben viel mehr zur Geltung als beim Menschen. Im Ganzen bezieht er die Steigerung des Gaswechsels auf eine abnorme Muskelthätigkeit. Zur Erklärung aller Fälle, bei welchen eine Herabsetzung des Gaswechsels bei erhöhter Körpertemperatur beobachtet wurde, reicht die Neigung zum Kollaps, welche Krehl heranbezogen hat, nicht aus.

Riethus<sup>1)</sup> hebt hervor, dass sich die Entstehung der fieberhaften Temperatursteigerung durch blosse Wärmeretention bis jetzt (für den kranken Menschen) mit voller Sicherheit noch nicht erweisen liess. Dass der letzte Grund für die Steigerung der Eigenwärme in nicht genügend grosser Wärmeabgabe liegt, bleibt mit Sicherheit bestehen; aber ebenso sicher gehören nach seinen Vorstellungen, die auf gute Beobachtungen gegründet sind, zum fieberhaften Process eigentümliche Veränderungen des Stoffwechsels, und unter diesen solche der oxydativen Prozesse. Nach der modificirten Methode von Zuntz-Geppert stellte er während mehrerer Tage Schwankungen des Gaswechsels bei Erysipel, Pneumonie und Typhus fest. Im Fieber fand er im Mittel eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs 100:120—155. Das Urtheil über die Grösse der Oxydationen wurde aber recht schwierig, wenn die Vergleichszahlen am gleichen Menschen fehlten und Durchschnittswerthe von anderen herangezogen werden mussten. Es weisen fieberhafte Zustände bisweilen auffallend niedrige, fieberfreie auffallend hohe Werthe für den Sauerstoffverbrauch auf. Ebenso wenig wie bei anderen Beobachtern, bestand in seinen Versuchen eine durchgehende directe Beziehung zwischen Höhe der Temperatur und Grösse der Oxydationssteigerung. Kurze Beobachtungen bei schwankenden Temperaturen schildern wohl die Verhältnisse kaum völlig zutreffend. Der Verfasser meint, dass diese Schwierigkeiten grösstentheils beseitigt werden könnten, wenn die Sauerstoffabsorption für längere Zeiten (Perioden von etwa 6 Stunden Dauer) nach dem Verfahren von

---

1) O. Riethus, Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluss antipyretischer Medicamente auf denselben. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 44. 1900. (Die Arbeit wurde auf Krehl's Aufforderung ausgeführt.)

Regnault und Reiset oder der gesammte Stoffumsatz nach Pettenkofer und Voit untersucht würde.

Kassowitz<sup>1)</sup> hält in Übereinstimmung mit seinem ganzen Hypothesengebäude das Fieber für die Folge der Einstellung der Körpertemperatur auf ein höheres Niveau (Liebermeister); dieselbe soll das Resultat des Kampfes zwischen dem krankhaft erregten Erwärmungscentrum und dem normal functionirenden Abkühlungscentrum sein. Ohne auf diese Theorie einzugehen, beschränke ich mich darauf, seine Anschauung über die Alterationen des Stoffwechsels im Fieber darzulegen. Die vermehrte Ausscheidung der Kohlensäure während des initialen Stadiums folgt aus den Zitter- und Schüttelbewegungen und aus den Muskelspannungen. In den späteren Stadien hat sich die Mehrzahl der Beobachter bestimmt für die Vermehrung des Gaswechsels ausgesprochen. Dabei darf aber nicht übersehen werden, dass der Fieberkranke, wenn einmal das Froststadium überwunden ist, seine willkürliche Muskulatur fast ganz ausser Thätigkeit setzt; es soll also die Frage lauten, ob der Fiebernde mehr Kohlensäure ausscheidet, als er bei absoluter Muskelruhe und bei gleich geringer Nahrungsaufnahme ohne Fieber ausscheiden würde: und diese Frage scheint nicht nur nach den Ergebnissen der Respirationsversuche und der Calorimetrie, sondern auch in Hinsicht auf den ungünstigen Einfluss des Fiebers, auf den Ernährungszustand und die Reservedepots entschieden bejaht werden zu müssen. Die früher so oft ventilirte Frage, ob bei der Entstehung und Erhaltung der Fiebertemperatur neben der von niemandem angezweifelten Wärmeretention auch noch eine vermehrte Production von Wärme beteiligt ist, kann jetzt mit Bestimmtheit in bejahendem Sinne beantwortet werden. Das geringe Plus von Muskelthätigkeit im Höhestadium (verstärkte Action des Herzens und der Respirationsmuskeln) kann aber weder den rapiden Schwund der Reservestoffe erklären, noch kann es hinreichen, die ganze Körpermasse bei der bereits sichtbaren Erweiterung der Hautgefäße und der verstärkten Lungenventilation auf ihrer hohen Temperatur zu erhalten. Diese bedeutende Wärmeproduction glaubt nun Kassowitz in einer doppelten Innervation „des Sarcoplasmas und Myoplasmas“ suchen zu müssen, welche zwar keine Gestaltveränderung der Muskeln zustande bringt, aber doch jedenfalls mit einem beträchtlichen Aus-

---

1) M. Kassowitz, Stoff- und Kraftwechsel. Allgem. Biol. Bd. 3. 1904.

mass von Protoplasmazerfall und daher auch mit einer namhaften Wärmeproduction einhergeht. Es kann sich nicht um einen durch die erhöhte Temperatur selbst eingeleiteten oder wenigstens beförderten Protoplasmazerfall handeln, denn die Versuche bei künstlicher Erhitzung (Simanowski) haben ein zum mindesten zweifelhaftes Resultat ergeben. Aber die durch das Curare beseitigte Innervation der Muskeln (Zuntz) verhindert die febrile Steigerung der Oxydationsprocesse. — Die Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Fieber erklärt Kassowitz folgendermassen. Da der Fiebernde trotz seiner geringen Nahrungsaufnahme dennoch fortwährend Kohlensäure ausscheidet und da nach Kassowitz's Ansicht eine directe Verbrennung des Reservefettes in den Muskeln aus guten Gründen ebenso auszuschliessen ist, wie seine directe Verwendung zum Wiederaufbau der zerstörten Potoplasmamoleküle des Muskels, so kann diese Reconstruction und die darauf folgende Verbrennung nur auf Kosten des Blutzuckers vor sich gehen, und dieser kann bei nicht ausreichender oder gänzlich fehlender Zufuhr von Nahrungszucker wieder nur vom Reserveglycogen und in zweiter Linie vom inactiven Zerfall des Protoplasmas herkommen. Es ist gelungen (May), die Stickstoffausscheidung bei fiebernden Kaninchen durch reichliche Gewährung von Traubenzucker um 15—46 % herabzudrücken, womit aber gleichzeitig der Beweis geliefert ist, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung weder auf einen durch die Hyperthermie bedingten Protoplasmazerfall, noch auf einen „toxischen Eiweisszerfall“ zurückzuführen ist.

Von der breiten theoretischen Basis, auf welcher Kassowitz seine Anschauungen über den Energie- und Stoffwechsel im Fieber baut, abgesehen, müssen wir in seinen Ausführungen viel Richtiges anerkennen. Die Muskelbewegungen und Muskelspannungen, welche so oft auf dem Wege des thermoregulatorischen Reflexes zustande kommen, schliesst er als völlig natürliche Begleiterscheinungen auch in das ganze Fiebergeschehen ein, und gesteht ihnen eine zuweilen bedeutende Wichtigkeit bei der gesteigerten Wärmeproduction im Fieber zu. In manchen, auch von den neueren Arbeiten, findet man die Bestrebung, diese Muskelthätigkeitserscheinungen in dem Wärmeregulationsprocesse des Menschen und selbst der Tiere für zufällig und die diesbezüglichen Versuche für „unrein, missglückt“ zu erklären; so habe ich z. B. in meiner Abhandlung

über die Wärmeregulation bei Neugeborenen<sup>1)</sup> die Versuche von Speck, Johansson u. A. erwähnt, in denen ein intelligenter Mensch durch intensive Thätigkeit seines Willens den thermischen Muskelreflex bis zu einem gewissen Grade (wie so viele Reflexe) beherrschen kann: aber aus diesen künstlichen Bedingungen zu schliessen, dass der Mensch keine chemische Regulation besitzt, ist doch nur sonderbar. Ebenso wenig darf man den möglichen Antheil der vom centralen Nervensystem ausgelösten Muskelthätigkeit bei der Entstehung der Fiebertemperatur leugnen. Von der grossen Wahrscheinlichkeit, dass eine gesteigerte Wärmeproduction in den Muskeln innervirt werden kann, ohne gleichzeitige mechanische Muskelthätigkeit, wurde schon oben gesprochen. — Kassowitz's Anschauung gegenüber steht aber die Beobachtung Krehl's, dass bei den inficirten Poikilothermen die Oxydation ebenfalls stark anwächst. Auch, was die stoffliche Quelle der erhöhten Wärmeproduction im Fieber betrifft, stehen beiderlei Ansichten weit voneinander.

Im Ganzen schreibt Kassowitz der gesteigerten Wärmeproduction aber eine viel zu hohe Bedeutung für die Entstehung der Fiebertemperatur, wie auch unsere Experimentaluntersuchungen in Übereinstimmung mit vielen anderen ergeben haben.

## II.

Die vorliegenden Versuche über die Wärmeregulation im Fieber wurden in anderer Form in den Publicationen der böhmischen Akademie der Wissenschaften<sup>2)</sup> veröffentlicht. Wegen der mangelhaften Verbreitung der Schriften dieser Gesellschaft blieben sie fast unberücksichtigt; nur in Hermann's Jahresberichte über die Fortschritte der Physiologie 1900, Seite 284 wird von ihnen berichtet, dass sie „im Wesentlichen pathologisch“ sind, worauf dann noch in fünf Zeilen über die darin enthaltenen normalen Versuche referirt wird.

---

1) Dieses Arch. Bd. 89 S. 171—173.

2) Bulletin internat. de l'Acad. des Sciences de Bohême 1900: Respirometrische und calorimetrische Untersuchungen bei Kindern mit supranorm. und subnorm. Körpertemperatur. — In der tschechischen Sprache schon im Frühjahr 1899.

Nachdem die Frage über die Verhältnisse der Wärmeregulation im Fieber durch neuere Arbeiten wiederum neues Interesse gewonnen hat, schien es uns geeignet, die Resultate unserer Beobachtungen neu zu bearbeiten, umso mehr, als sie meistens durch Combination der respirometrischen und calorimetrischen Methode gefunden worden waren.

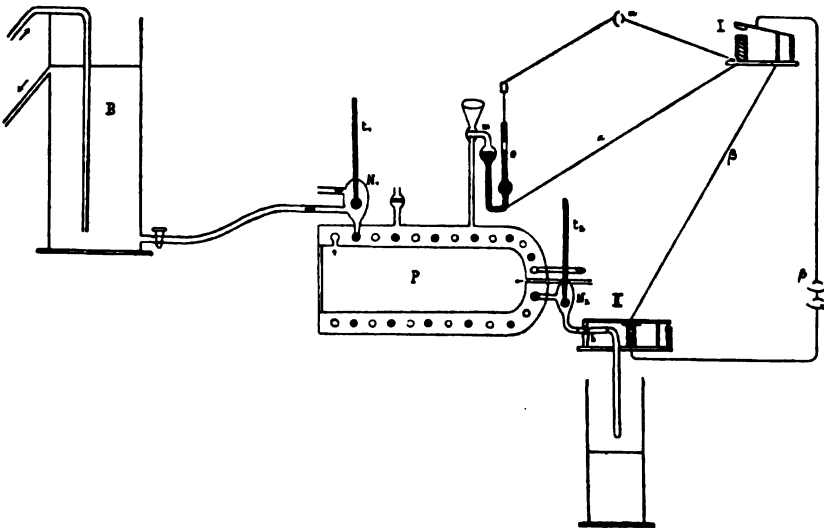
Es hat zwar Krehl hervorgehoben, dass die Resultate der Gaswechseluntersuchungen sowie der auf den Stoffwechseluntersuchungen gegründeten Abschätzungen der Wärmeproduction (indirecte Calorimetrie) während der fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur in weiten Grenzen mit den Resultaten der directen Calorimetrie übereinstimmen; doch lässt es sich nicht zweifeln, dass sich die Ansichten über die Wärmeökonomie im Fieber schon längst geklärt hätten, wenn man sich einer respirationscalorimetrischen Methode bedient hätte. Dies ist umso dringender, als die Verhältnisse der Wärmeregulation ziemlich complicirt sind. Um sich einen vollständigen Begriff über den Fieberprocess zu bilden, wäre es eigentlich nöthig, den ganzen Stoff- und Energiwechsel des fiebernden Organismus zu bestimmen: ein solcher Versuch wurde bisher nur von Kaufmann<sup>1)</sup>, und zwar in einem einzigen Falle durchgeführt. Einige Arbeiten (Langlois, J. und C. Rosenthal, Nebelthau u. s. w.) haben nur die Wärmeabgabe bestimmt; die meisten Beobachtungen waren bestrebt, durch „indirecte“ Calorimetrie die Wärmeproduction im Fieber abzuschätzen. In ganz beschränkter Zahl von Versuchen wurde der Gaswechsel zugleich mit der Wärmeabgabe gemessen (z. B. D'Arsonval, Sigalas, Arloing und Laulanié).

Unser Respirationscalorimeter vereinigt zwei bewährte Methoden: die Respirometrie nach Regnault und Reiset, welche nebst Kohlensäureausscheidung genaue Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs gestattet, und die Calorimetrie à compensation nach D'Arsonval (Archives de physiologie 1890). Die respirometrische Methodik ist in Scherer's Arbeit (Die Respiration des Neugeborenen und Säuglings, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1896) ausführlich beschrieben. Nebstdem habe ich in diesem Archive (Bd. 89 S. 154, 155) über dieselbe berichtet. Die

---

1) M. Kaufmann, Infl. exercée par la fièvre sur les actions chimiques intraorg. et la thermogénèse. Compt. rend. Soc. de Biol. 1896.

calorimetrische Methode ist im Grunde die compensatorische Calorimetrie nach D'Arsonval<sup>1)</sup>, wo die vom Organismus producirt Wärme in dem Masse, wie sie entsteht, durch den Strom kälteren Wassers compensirt, d. h. abgeführt und zugleich gemessen wird. Dieses Calorimeter, auch à temperature constante genannt, hat also die Temperatur der Umgebung; nach D'Arsonval ist eine Schwankung derselben um  $0,5^{\circ}$  C. ohne merklichen Einfluss auf die Genauigkeit des Versuchesresultates. Unser Calorimeter wurde von Prof. Mareš im Bulletin international de l'acad. des



Schematische Ansicht des Respirationscalorimeters  
(des Compensationscalorimeters nach D'Arsonval verbunden mit Respirometrie nach Regnault).

sciences de Bohême 1900 beschrieben; da aber diese Quelle schwer zugänglich ist, will ich auf dieser Stelle kurz über diese Methodik berichten.

In dem grossen Reservoir *B* circulirt fortwährend Wasser aus der städtischen Wasserleitung; von da, wo sich das Wasser unter constantem Druck befindet, wird ein Strom in das Gefäss *N*<sub>1</sub> abgezweigt, in welchem ebenfalls das Wasser beständig circulirt und wo seine Temperatur jede 2—5 Minuten gemessen

1) D'Arsonval, Travaux du laboratoire de Marey t. 4. 1880. — Arch. de physiologie norm. et pathol. 1890.



wird ( $t_1$ ). Aus diesem Gefäss wird nun durch automatische Einrichtung in gewissen Intervallen immer diejenige Menge Wasser in das Calorimeter geschöpft, welche eben erforderlich ist, um die dort producirte Wärme zu compensiren. Das erwärmte Wasser, dessen Temperatur am Ausflusse  $N_2$  immerfort controllirt wird ( $t_2$ ), wird gewogen.

Die Benutzung von Wasser, dessen Temperatur nur um wenig von derjenigen des Calorimeters abstand, war die erste vortheilhafte Anwendung gegenüber den Versuchen von D'Arsonval und Sigalas<sup>1)</sup>. Die zweite Vervollkommnung bestand in der Errichtung eines äusserst empfindlichen und vorzüglich arbeitenden electrischen Regulators, wie man sich desselben bisher zu anderen Zwecken bedient hat. Das Wasser fliesst aus dem Gefässe  $N_1$  in gewissen Intervallen durch ein Spiralrohr, welches in vielen Windungen den mit Petroleum gefüllten Raum der kupfernen Doppelwand durchsetzt; nachdem sich das Petroleum in diesem hermetisch verschlossenen Raume durch die vom Organismus im Respirationsraume  $P$  abgegebene Wärme ausgedehnt hat, und zwar in das Manometer  $m$ , wird durch das Quecksilber in dem anderen Arme desselben,  $e$ , der electrische Strom  $\alpha$  geschlossen, wodurch mittels des Electromagnets I ein zweiter Strom,  $\beta$ , welcher bisher mittels des Electromagnets II das Kautschukrohr am Ausflusse  $b$  verschlossen hielt, geöffnet wird. Nun fliesst das erwärmte Wasser aus dem Spiralrohre aus und wird durch kälteres von  $N_1$  ersetzt; wie sich aber dabei das Petroleum abkühlt, sinkt das Quecksilber im  $e$ , der Contact wird geöffnet, der electrische Strom  $\beta$  geschlossen und das Kautschukrohr  $b$  comprimirt. Das Calorimeter schöpft also automatisch das nötige kältere Wasser.

Um die ungefähre Genauigkeit dieses Calorimeters zu bestimmen, liessen wir in einigen Versuchen Äthylalkohol im Respirationsraume verbrennen: im Durchschnitte fanden wir seine Verbrennungswärme für 1 g 7179 Calorien, also um — 0,2 % weniger als die mittels physikalischer Calorimeter festgestellte Zahl. Dies ist eine für physiologische Zwecke, wo es sich nur um Vergleichszahlen handelt, vollkommene Genauigkeit<sup>2)</sup>.

1) Sigalas, Recherches expérim. de calorimétrie animale. Paris 1890.

2) Die physiologische Methodik stützt sich principiell auf die bewährten Methoden der Physik und Chemie: in der speciellen Ausführung unterscheiden

Die Dauer jedes Versuches betrug  $2\frac{1}{2}$  Stunden. Man kann, wie es auch thatsächlich gegen andere Reihen von Versuchen aus unserem Laboratorium Rubner<sup>1)</sup> gethan hat, einwenden, dass diese kurze Dauer der einzelnen Versuche nicht zulässt, sich einen richtigen Begriff zu bilden über den durchschnittlichen Werth des Gaswechsels, da wir dabei den Einfluss verschiedener Zustände (Schlaf, Schreien u. s. w.) nicht ausschliessen können. Deswegen hält er es für besser, wenig aber langdauernde Versuche anzustellen. Doch wir sehen, dass die Resultate seiner langen Versuche am einzigen Kinde um 22 % bei der Kohlensäure differiren: es ist nämlich ebenfalls jeder lange Versuch mit demselben Mangel behaftet wie der kürzere. Nun kann man zwar Rubner's Einwendung für diskutabel halten, wenn es sich um Durchschnittswerthe des Gaswechsels beim gesunden Kinde handelt; man könnte aber diese Einwendung überhaupt nicht machen, wenn wir die Fieberverhältnisse untersuchen

---

sich allerdings die physiologischen Methoden — den abweichenden Verhältnissen der zu untersuchenden Objecte entsprechend — oft weit von den üblichen physikalischen und chemischen Methoden: so z. B. die physiologischen Gaswechseluntersuchungen am lebenden Organismus oder die physiologische Calorimetrie. Wie ratlos ein biologisch ungeschulter Chemiker den physiologischen Untersuchungsmethoden gegenüber stehen kann, dessen Beispiele lassen sich aus folgendem ersehen. Gegen unsere mit Regnault's Methode durchgeführten Versuche brachte Dr. B. Rayman, Professor der organischen Chemie in Prag, in der böhmischen Akademie der Wissenschaften Einwendungen vor, welche davon herrührten, dass er sich diese Methodik nach Art der chemischen Verbrennungsversuche und Gasanalysen vorstellte, und infolgedessen die Regnault'sche Methode mit der Pettenkofer'schen verwechselte. — Der andere, Dr. B. Brauner, Professor der anorganischen Chemie in Prag, hat uns aber das Bunsen'sche Eiscalorimeter vorgehalten, wodurch er zu erkennen gab, dass ihm die Erfordernisse der physiologischen Calorimetrie, wie sie in dem Compensationscalorimeter nach D'Arsonval realisirt sind, unverständlich sind. — Solche Einwände waren leider in der böhmischen Akademie der Wissenschaften möglich und wirksam, da insbesondere die beiden Herren unseren Untersuchungen die Absicht unterlegten, die Giltigkeit des Energieprincips in der Physiologie zu erschüttern. Dadurch wurde Prof. Mareš genötigt, unsere Arbeiten in der böhmischen Akademie mit aller Gründlichkeit zu verteidigen, wodurch aber auf die genannten Einwände ein Schein der Wissenschaftlichkeit gefallen ist. — Aus dieser Veranlassung entstand auch die Abhandlung von Prof. Mareš im Biol. Centralblatt 1902. (Das Energieprincip u. s. w. in der Physiologie.)

1) M. Rubner u. O. Heubner, Die natürliche Ernährung eines Säuglings. Zeitschr. f. Biol. 1898.

wollen. Denn die fieberhaft gesteigerte Temperatur schwankt, besonders bei kleinen Kindern, ganz erheblich; würde man den Versuch auf einige Stunden ausdehnen, so könnte z. B. die Fieber-temperatur in dieser Zeit herabfallen und wiederum aufsteigen u. s. w., und man würde ganz unbestimmte Resultate bekommen. Die Versuchsdauer von  $2\frac{1}{2}$  Stunde verlieh uns die Möglichkeit, oft eine reine Fieberuntersuchung oder eine Untersuchung im afebrilen Zustande zu machen und überhaupt eine verhältnismässig weitgehende Übereinstimmung zwischen der Wärmeökonomie und dem Sauerstoffverbrauch festzustellen.

Sehr viele von den bisherigen Gaswechseluntersuchungen im Fieber wurden aber, was die Versuchsdauer anbelangt, geradezu unzulässig durchgeführt: man begnügte sich mit 10—15 Minuten oder sogar noch kürzeren Versuchen. Dann ist es allerdings fast unmöglich, irgendwelche bestimmte Beziehung festzustellen, da allerlei zufällige Einflüsse hier in hohem Grade störend einwirken.

Die Einhüllung der Kinder war in allen Versuchen gleich, so wie überhaupt alle Bedingungen immer womöglich gleich hergestellt wurden. — Als Vergleichszahlen zu den Fieberverhältnissen dienten uns einerseits Versuche an demselben Kinde im afebrilen Zustande, andererseits, wo das Kind genas, auch Reconvalescenzversuche und normale Versuche im gesunden Zustande. In einigen Fällen war es aber unmöglich, solche Vergleichsversuche anzustellen; es diente uns dann zum annähernden Vergleich der Durchschnittswert, welchen wir aus einer reichen Menge von respirometrischen und calorimetrischen Versuchen an gesunden und normalen Kindern gewonnen haben (siehe die citirten Arbeiten aus dem Laboratorium von Prof. Mareš<sup>1)</sup>).

---

1) Im Archiv für Physiologie (Engelmann) 1899 Suppl.-B. haben Magnus-Levy und E. Falk den Lungengaswechsel des Menschen in verschiedenen Altersstufen gemessen. Im dritten Teil ihrer Arbeit besprechen sie auch den Gaswechsel der Säuglinge, obwohl sie selbst mit ihrer Versuchsmethode (Zuntz-Geppert) an solchen Kindern nicht experimentiren konnten. Auf einige eigentümliche Bemerkungen, welche sie dabei den Scherer'schen Versuchen (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 43) widmen, wollen wir hier kurz antworten. Bei seinen Versuchen, meinen sie, „handelt es sich vielfach um recht dürrtige Kinder“, deren „geringeres Gewicht hauptsächlich durch ihre grössere Magerkeit bedingt ist“. Aber Scherer's Versuchskinder waren völlig gesunde, normale Kinder, welche aus der grossen Menge der in der Landesfindelanstalt sorgfältig gepflegten Kinder ausgewählt wurden, also keine „dürrtigen Spital Kinder“. Es fallen also

I. P. V., fünf Monate alt; seit einem Monate nimmt sein Gewicht fortwährend ab unter den Symptomen von Enteritis catarrhalis follicularis acuta. Am 16. und 17. Februar erscheinen acute Symptome (eclamptische Erscheinungen). Die Versuche vom 25. und 28. Februar entsprechen der Reconvalescentz. Der Versuch vom 14. März fand im gesunden Zustande statt.

### Tabelle I.

---

natürlich alle Folgerungen, welche die Herren Verfasser auf Grund dieser unrichtigen Annahme gemacht haben, weg. — Sehr verdächtig scheint ihnen der ungewöhnlich niedrige respiratorische Quotient der erwähnten Versuche zu sein; deswegen neigen sie zur Meinung, dass der Sauerstoff zu hoch bestimmt wurde. Aber unsere Controllversuche haben gezeigt, dass die Sauerstoffbestimmungen in unseren Versuchen bis auf ungefähr - 2% richtig sind. Grösseren Fehler (6%) weisen unsere Kohlensäuremessungen auf, doch es handelt sich dabei um unregelmässige Schwankungen nach oben wie nach unten, so dass auch darin der Grund für niedrige Quotienten — und fast sämtliche unsere Untersuchungen geben dieselben kleiner an als die bisherigen Arbeiten — nicht zu suchen ist. Wenn die Herren Verfasser Scherer's Sommerversuche noch annehmen wollen, aber die Winterversuche wegen ihrer sämtlich noch geringeren Quotienten nicht berücksichtigen, so sehen wir darin eine Willkür. — Es überrascht uns nicht, dass sie den allgemeinen Schluss über das Übergewicht der Assimilationsprocesse bei Neugeborenen nicht anerkennen (siehe auch die Anmerkung im Referate I. Munk's, Centralbl. f. Physiol. Bd. 11 S. 161. 1897); wir haben eben grundverschiedene Anschauungen über den Energie- und Stoffwechsel (deswegen glauben wir wieder nicht ihrer Ansicht, dass „ein starkes Absinken des respiratorischen Quotienten nur so erklärt werden kann, dass entweder die Kohlehydrate vom Körper nicht verbrannt werden, oder aber dass Kohlehydratgruppen aus Eiweiss gebildet und am Körper zurückgehalten werden“). Wenn sie aber bemerken, dass anderweitige ähnliche Versuche über O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Wechsel noch nicht vorliegen (mit Ausnahme der Arbeit v. Mensi), stimmen wir ihnen bei; allerdings liegt darin nicht der geringste Grund vor, dieselben ungünstig zu beurteilen.

In den Versuchen 64 und 65 bestand am Anfange des Versuches eine fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur, welche allerdings während des Versuches herabgesunken ist. In beiden Fällen ist die Wärmeabgabe im Vergleiche mit dem afebrilen Zustande auf der Höhe der Krankheit (Vers. 63) merklich vermindert; dasselbe ist der Fall, wenn man sie mit der Wärmeabgabe im gesunden Zustande vergleicht (Vers. 75). Nimmt man die Abkühlung eventuell Erwärmung des Körpers in Rechnung, so kann man annähernd die Wärmeproduction abschätzen: auch diese ist in den Fieberversuchen auffällig vermindert. Und in Übereinstimmung damit findet man, dass auch der Sauerstoffverbrauch (und die Kohlensäureausscheidung) geringere Zahlen aufweist.

Es liegt hier also ein Beweis vor, dass die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur durch anormale Einschränkung der Wärmeabgabe zustande kommen kann (und zwar sogar bei gleichzeitig verminderter Wärmeproduction). Wenn die Wärmeabgabe in den Fieberversuchen in den aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten (halben Stunden) verfolgt wird, so lässt sich beobachten, dass dieselbe allmählich wächst, um am Ende des Versuches, wo auch die normale Körpertemperatur gemessen wurde, den höchsten Betrag zu erreichen: z. B. in dem Versuche 65 haben wir folgende Reihe constatirt (Calorienabgabe pro 1 kg eine Stunde): 2,91—3,09—3,23, im Mittel 3,08 Cal. Die Verstärkung der Wärmeabgabe führt normale Körpertemperatur herbei.

Bemerkenswert ist die Verminderung des Sauerstoffverbrauches während des Fiebers (Vers. 64 und 65): bei der höchsten Körpertemperatur (Vers. 64) findet man den kleinsten Gaswechsel, während der afebrile Zustand den höchsten Betrag von Sauerstoff aufweist (Vers. 63). Im Ganzen sieht man aber, dass bei diesem kranken Kinde der Gaswechsel durchwegs kleiner war als im gesunden Zustande (Vers. 75). Was die Reconvalescenz betrifft, zeichnet sie sich durch erhöhte Wärmeproduction (und Wärmeabgabe), sowie auch durch hohen Sauerstoffverbrauch aus (Vers. 66 und 68). Es wäre, wie man hier sehr deutlich sieht, ausserordentlich schwierig, sich aus den Reconvalescenzversuchen ein richtiges Urtheil zu bilden über den Betrag der krankhaften Veränderungen während des Fieberprocesses: man würde die Verminderung der Wärmeabgabe, sowie des Sauerstoffverbrauches im Fieber bedeutend höher anschlagen als nach den Verhältnissen im Zustande der Gesundheit (Vers. 75).

In Bezug auf die qualitativen Veränderungen des Stoffwechsels, wie man über dieselben aus der Gaswechselbestimmung urteilen kann, beobachten wir, dass der respiratorische Quotient während der Krankheit kleiner ist; man darf aber seine Verminderung nicht der Fieber-temperatur zurechnen, da diese Verminderung am bedeutendsten im afebrilen Zustande (Vers. 63) ist.

II. Sch. A., vier Monate alt; die zwei Versuche wurden im Fieber durchgeführt, welches in Folge von Erysipelaserkrankung entstand. Das Kind starb am dritten Tage nach dem zweiten Versuche, so dass wir von ihm keine normale Vergleichszahl besitzen.

Tabelle II.

Nummer d. Versuches	Tag des Ver- suches	Mitteltemp. des Respi- ra-tionsraumes	Ge- wicht g	Körper- tempera- tur vor u. nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stunde				Respirat. Quotient
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in cem	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in cem	Calorien- production	Calorien- abgabe	
70	4. März	12,2 °	4680	39,8—39,4	758	502	(3,52)	3,69	0,661
71	5. „	12,8 °	4640	40,3—40,0	752	542	(3,62)	3,79	0,719

Die beiden Versuche stimmen in hohem Grade überein. Um eine annähernde Vergleichung machen zu können, ziehen wir die Durchschnittszahlen einer Reihe von Versuchen an normalen Kindern annähernd desselben Alters und Gewichtes (4000—5000 g) herbei, wie wir dieselben mittels derselben Methode gewonnen haben:

Tabelle III.

	Pro 1 kg 1 Stunde			Respir. Quotient
	O <sub>2</sub> -Ver- brauch in in cem	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in cem	Calorien- abgabe	
Durchschnittszahl von den Versuchen 70 u. 71. (Tab. II.) . . . . .	755	522	3,74	0,690
Durchschnittszahl von normalen Ver- suchen an verschiedenen Kindern annähernd desselben Alters und Gewichtes wie das Kind II. . . .	862	628	4,25	0,729

Die Verhältnisse des Wärmehaushaltes scheinen also in diesen zwei Fieberversuchen denen ähnlich zu sein, welche wir bei dem Kinde I constatirt haben: es besteht eine Verminderung der Wärmeabgabe (mit gleichzeitig kleinerem Gaswechsel). Die Protokollangaben

bemerken beim Kinde II ebenso wie bei dem Kinde I, dass ihre Haut auffällig blass (in dem untersuchten Fieberstadium) war. Es handelte sich also um eine Störung der physikalischen Wärmeregulation; allerdings ist es möglich, dass ebenfalls die chemische Wärmeregulation abweichend gearbeitet hat: wenigstens der Sauerstoffverbrauch zeugte von verminderten Oxydationsprocessen. Die Wärmeabgabebeschränkung musste bedeutender gewesen sein als die Verminderung der Wärmeproduction, damit die erhöhte Körpertemperatur entstehen könnte.

III. V. K., vier Monate alt; die Versuche 51 bis 58 wurden auf der Höhe der Bronchopneumonie, sowie während des Abklingens der Krankheit durchgeführt. Versuch 61 entspricht dem Reconvalescenzstadium, Versuch 69 dem gesunden Zustande.

Tabelle IV.

Nummer d. Versuches	Tag des Ver- suches	Mitteltemp. des Respi- rationsraumes	Ge- wicht g	Körpertempera- tur vor u. nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stunde				Respirator- Quotient
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in cem	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in cem	Calorien- production	Calorien- abgabe	
51	21. Jan.	10,0 °	4150	37,4—36,0	828	528	(3,64)	4,09	0,637
52	22. "	11,6 °	4130	40,5—40,5	812	536	(3,79)	3,79	0,661
53	24. "	11,8 °	4130	37,3—38,5	846	636	(4,27)	3,88	0,753
55	26. "	10,1 °	4170	37,0—38,1	726	474	(3,23)	2,91	0,653
57	28. "	11,7 °	4170	38,0—38,5	750	534	(3,88)	3,71	0,713
58	29. "	12,1 °	4140	37,0—36,3	828	550	(3,79)	3,92	0,664
61	12. Febr.	9,6 °	4640	37,4—37,3	912	692	(4,82)	4,79	0,758
69	1. März	10,4 °	5020	37,4—37,3	712	570	(4,41)	4,40	0,801

Wir besitzen hier die normalen Vergleichszahlen im Versuche 69; nebstdem können wir die Fieberversuche mit den afebrilen Zeitabschnitten der Krankheit (Versuch 51 und 58) in Beziehung bringen.

Die Wärmeabgabe ist im Fieberstadium vermindert, und zwar am meisten im Versuche 55, obwohl hier keineswegs hohe Körpertemperatur bestand. Alle Versuche, während welcher die Körpertemperatur gesteigert wurde (Vers. 53, 55, 57), zeichnen sich durch eine im Verhältnisse zur Wärmeabgabe grosse Wärmeproduction aus. Der ganze Wärmeregulationsapparat ist augenscheinlich bedeutend gestört, besonders die grossen Schwankungen der Körpertemperatur, welche während der 2 1/2 Stunde dauernden Versuche vorkommen, legen davon Zeugnis ab. Die Wärmeregulationsstörungen geben sich auch während der afebrilen Stadien der Krankheit kund, wie nicht

nur die Schwankungen der Körpertemperatur während der entsprechenden Versuche, sondern auch die sonstigen regelmässigen Aufzeichnungen in den einzelnen Tages- und Nachtszeiten, wie dieselben in der Findelanstalt geführt werden, bewiesen haben.

Eigentümliche Verhältnisse walten in den Beziehungen des Gaswechsels zu der Höhe der Körpertemperatur und zur Intensität der Wärmeproduction. Wie der Vergleich von Versuchen 51 und 52 von der Höhe der Krankheit lehrt, können weit (bis um  $4,5^{\circ}\text{C.}$ ) voneinander abweichende Körpertemperaturen mit gleichem Gaswechsel verbunden sein; dies können wir umso mehr betonen, als in dem afebrilen Versuche während der Beobachtung sogar eine bedeutende Senkung der Körpertemperatur stattfand, während in dem Fieberversuche dieselbe sich constant sehr hoch hielt ( $40,5^{\circ}\text{C.}$ ). Man könnte allerdings einwenden, dass während der Dauer dieser Beobachtung die Körpertemperatur stark herabfallen und wiederum stark ansteigen konnte; doch auch die anderen Versuche, welche steigende Fiebertemperaturen aufweisen (53, 55, 57), zeichnen sich durch kleine Gaswechselbeträge aus.

Es handelte sich also um Fieberprocesse ohne gesteigerte Oxydationsprocesse; es war im Gegenteil der zugehörige Sauerstoffverbrauch öfters kleiner als im afebrilen Zustande. Im Vergleich mit dem normalen Gaswechsel scheint aber doch die ganze Krankheit (die afebrilen Zeitabschnitte eingerechnet) mit etwas höherem Gaswechsel verbunden zu sein.

Das Stadium der Reconvalescentz — in Übereinstimmung mit den Beobachtungen beim I. Kinde — lässt eine unzweideutige Steigerung des Gaswechsels, der Wärmeabgabe sowie der Wärmeproduction erkennen (Vers. 61).

Der respiratorische Quotient ist während der Krankheit durchweg kleiner als im Zustande der Gesundheit; eine Beziehung zur Höhe der Körpertemperatur lässt sich kaum constatiren.

IV. A. Sch., drei Wochen alt. In der dritten Woche entwickelte sich eine Enteritis catarrhalis acuta mit grossen, unregelmässigen Schwankungen der Körpertemperatur. Am 13. März wurde Pneumonie links diagnosticirt. Am 18. März constatirte man Auflösung des Exsudates. Das Kind starb am 25. März.



Tabelle V.

Nummer d. Versuches	Tag des Ver- suches	Mitteltemp. des Respira- tionsraumes	Ge- wicht g	Körper- tempera- tur vor u. nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stunde				Respirator. Quotient
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm	Calorien- production	Calorien- abgabe	
72	9. März	13,5 °	3020	38,8—38,3	960	704	(4,76)	4,96	0,733
73	10. "	13,6 °	2980	39,0—38,6	1128	778	(5,24)	5,28	0,690
74	11. "	12,8 °	2980	36,5—38,0	919	654	(4,43)	3,97	0,710
75	15. "	13,2 °	2850	38,3—38,7	928	570	(4,09)	3,95	0,614
77	17. "	13,4 °	2830	37,2—36,5	1116	668	(3,90)	4,16	0,598
78	18. "	14,0 °	2830	36,6—36,1	1006	664	(4,24)	4,38	0,660
79	21. "	13,9 °	2770	36,6—37,8	990	694	(4,34)	3,97	0,700
80	22. "	13,1 °	2750	36,1—37,2	874	638	(4,26)	3,90	0,731

Bei diesem Kinde besitzen wir keine normalen Vergleichszahlen. Doch können wir zur annähernden Beurteilung die Durchschnittszahlen von einer grossen Menge von Versuchen, welche Scherer an gesunden Kindern beinahe desselben Alters und Gewichtes unter-  
nommen hatte, benützen; diese Durchschnittszahlen stützen sich  
nebstdem auf eine Reihe von respirometrisch-calorimetrischen Unter-  
suchungen, welche wir bei dieser Arbeit durchgeführt haben.

Tabelle VI.

	Pro 1 kg 1 Stunde			Respir. Quotient
	O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm	Calorien- abgabe	
Durchschnittszahlen von Versuchen an normalen Kindern von Alter 2 Wochen bis 1½ Monat und Ge- wicht 2500—3000 g . . . . .	751	547	4,272	0,751

Darnach lässt es sich nicht zweifeln, dass die fieberhaft ge-  
steigerte Körpertemperatur in den Versuchen 72 und 73 mit be-  
deutend hohem Gaswechsel verbunden ist, sowie mit einer abnorm  
grossen Wärmeproduction und Wärmeabgabe. Die nächstfolgenden  
Fieberversuche (74 und 75) zeigen eher eine verminderte Wärme-  
abgabe, sowie im Vergleiche mit den vorherigen Fieberversuchen  
einen kleineren Gaswechsel. Allein es ist schwer, diese Verhältnisse  
in vollständige Parallele zu bringen: die bei fast identischer Körper-  
temperatur durchgeführten Fieberbeobachtungen Vers. 72 und 75  
weichen nur in den Sauerstoffzahlen nicht weit voneinander, — aber

die Kohlensäurewerte, Wärmeabgabe und Wärmeproduction unterscheiden sich ganz erheblich. Die höchste Körpertemperatur ist zwar durch ungemein hohen Gaswechsel, sowie durch bedeutend vermehrte Wärmeproduction und Wärmeabgabe gekennzeichnet (Vers. 73), aber dieselben hohen Sauerstoff- und Kohlensäurezahlen sehen wir auch in den afebrilen Pneumonieversuchen 77, 78 und 79, ohne dass hier eine merkliche Abweichung der Wärmeabgabe, sowie der Wärmeproduction vorhanden wäre.

Diese Unregelmässigkeiten in den Beziehungen des Gaswechsels, der Wärmeproduction, der Wärmeabgabe und der Höhe der Körpertemperatur können wir auch folgendermassen veranschaulichen:

Tabelle VII.

Nummer des Versuches	Körper- temperatur im Durchschnitt	Pro 1 kg 1 Stunde				Respir. Quotient
		O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm	Calorien- production	Calorien- abgabe	
73	38,8 °	1128	778	5,24	5,28	0,690
75	38,5 °	928	570	4,09	3,95	0,614
77	36,8 °	1116	668	3,90	4,16	0,598
80	36,6 °	874	638	4,26	3,90	0,731

V. H. M., fünf Monate alt. Das anämische Kind erkrankte an Bronchitis; mit wachsender Cachexie erscheint Pemphigus, Furunculosis und Bronchopneumonie. Es starb am 28. Februar.

Tabelle VIII.

Nummer d. Versuches	Tag des Ver- suches	Mitteltemp. des Respi- rationsraumes	Ge- wicht g	Körper- tempera- tur vor u. nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stunde				Respirator. Quotient
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm	Calorien- production	Calorien- abgabe	
59	9. Febr.	10,0 °	3160	39,7—38,7	954	722	(4,81)	5,14	0,756
60	10. "	9,3 °	3220	38,5—38,8	784	656	(3,96)	3,87	0,837
62	14. "	10,7 °	3150	38,8—38,2	870	388	(4,17)	4,35	0,789
67	26. "	11,8 °	2960	37,8—36,6	626	552	(3,30)	3,74	0,884

Diese Reihe von Fieberversuchen weicht von den früher angeführten ab: bei der höchsten Körpertemperatur (Vers. 59) wurde die grösste Wärmeproduction und Wärmeabgabe, sowie der intensivste Gaswechsel gefunden, wogegen der afebrile Zustand (Vers. 67) durchweg niedrige Werte aufweist. Die complicirten Wärmeregulations-

verhältnisse scheinen hier noch mit dem abnormen Zustande der Haut combinirt zu sein (Pemphigus, Furunculosis). Dieselbe war besonders in dem Versuche 59, wo die höchsten Gaswechselwerte, sowie die stärkste Wärmeabgabe gefunden wurden, rot, und nebst-dem beobachtete man heftige Schweissabsonderung: dies steht im Contrast mit den Fiebertemperaturen bei blasser und trockener Haut, wo eine Herabsetzung der Wärmeabgabe vorkommt (siehe die Versuchsreihen I, II, III).

Von den Untersuchungen, welche ohne calorimetrische Messungen durchgeführt wurden, führe ich zwei längere Versuchsreihen an. (Dieselben stammen aus der Zeit her, wo die calorimetrische Einrichtung noch nicht mit der Respirometrie verbunden war.)

VI. N. R., einen Monat alt. Am 4. Mai erschien Erysipelas (39° C.); vom 10. Mai ging der Process zurück, doch auf den Stellen, wo Marmorek's Serum injicirt wurde, entwickelten sich am 11. Mai subcutane Abscesse. Das Kind starb an Sepsis am 7. Juni (Tab. IX).

Tabelle IX.

Nummer des Versuches	Tag des Ver- suches	Mittel- tempera- tur des Versuchs- raumes	Ge- wicht g	Körper- temperatur vor und nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stde.		Respir. Quot.	
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm		
A	10	5. Mai	16,4 °	3300	40,1—40,1	877	506	0,578
	11	6. "	16,9 °	3260	39,0—40,4	902	684	0,758
	12	7. "	16,0 °	3310	40,2—39,2	819	545	0,664
	14	11. "	15,1 °	3320	36,9—37,5	788	600	0,761
B	15	12. "	14,8 °	3350	39,2—36,2	938	636	0,678
	16	13. "	14,8 °	3310	37,7—38,3	1015	659	0,650
	17	14. "	13,7 °	3280	37,5—37,9	1006	550	0,546
	18	17. "	14,9 °	3260	38,8—38,4	975	614	0,630
	21	20. "	18,4 °	3190	39,0—39,8	920	637	0,692
	22	21. "	18,6 °	3130	39,7—39,3	830	613	0,738
	23	24. "	19,3 °	3180	38,2—38,2	1086	767	0,706
	26	28. "	19,6 °	3120	37,8—40,1	1129	822	0,729
	29	2. Juni	24,0 °	3070	39,5—40,0	1037	673	0,649

Es lassen sich hier zwei Stadien unterscheiden: dasjenige des Erysipelas (A, vom 5.—11. Mai, Vers. 10—14) und der Abscesse (B, vom 12. Mai bis 2. Juni, Vers. 15—29). — Im ersten, A, ist im Ganzen der Gaswechsel durchweg geringer, obwohl die Versuche 10, 11, 12 sehr hohe Fiebertemperaturen kundgeben; im zweiten, B, sind im Allgemeinen niedrigere Körpertemperaturen, aber der Gaswechsel weist höhere Zahlen auf. Dies können wir uns durch Mittelwerte veranschaulichen (Tab. X).

Tabelle X.

	O <sub>2</sub> - Verbrauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm
Durchschnittswerte der Versuche 10, 11, 12 (Stadium A) . . . . .	866	578
Durchschnittswerte der Versuche 15—29 (Sta- dium B) . . . . .	993	663
Durchschnittswerte der normalen Versuche an ge- sunden Kindern (annähernd gleichen Gewichtes etc.)	825	603

Die Erysipelasversuche (A) nähern sich sehr den Gaswechselverhältnissen der gesunden Kinder, wie wir auch in der Versuchsreihe I keine Steigerung des Gaswechsels, im Gegenteil eine Verminderung desselben constatirt haben. Im Stadium B sieht man aber erheblich grösseren Sauerstoffverbrauch. — Da wir jedoch keine calorimetrischen Untersuchungen besitzen, lässt sich nichts sicheres über die Höhe der Wärmeproduction aussagen. — Gewiss herrscht keine gesetzmässige Beziehung zwischen der Intensität des Gaswechsels und der Höhe der Körpertemperatur: so z. B. hat das höhere Fieber im 21. Versuche einen niedrigeren Gasaustausch als das schwächere des 18. Versuches; es verlieren also die übereinstimmenden Steigerungen des Gaswechsels und der Körpertemperatur (z. B. Vers. 23 und 26) viel an Bedeutung. Noch grössere Unregelmässigkeit findet man, wenn man die Versuche von beiden Stadien vergleicht: z. B. die Versuche 12 und 26.

VII. J. J., fünf Monate alt. Das Kind litt an Periostitis purulenta des rechten Femur seit Mai. Nach der Operation während Juni Genesung.

Tabelle IX.

Nummer d. Versuches	Tag des Ver- suches	Mittel- tempera- tur des Versuchs- raumes	Ge- wicht g	Körper- temperatur vor und nach dem Versuche	Pro 1 kg 1 Stde.		Respir. Quot.
					O <sub>2</sub> -Ver- brauch in ccm	CO <sub>2</sub> -Aus- scheidung in ccm	
33	10. Juni	20,0 °	5000	36,0—37,3	909	533	0,586
34	11. "	20,7 °	5020	39,0—37,4	891	492	0,552
35	12. "	21,2 °	5040	38,6—38,0	844	461	0,546
36	14. "	23,3 °	5040	38,2—38,0	867	489	0,565
37	15. "	23,4 °	5010	38,3—39,4	1028	516	0,501
38	23. "	22,2 °	4950	37,3—36,5	889	588	0,605
39	28. "	25,5 °	5000	38,0—36,4	837	569	0,679
40	29. "	27,0 °	5000	36,7—36,2	782	532	0,680

Der Versuch im afebrilen Stadium der Infection (33) weist höheren Gaswechsel auf als die folgenden Fieberversuche 34—36, wo wir lebhaft an ähnliche Verhältnisse in der Versuchsreihe I erinnern werden. Der 37. Versuch weicht aber auf einmal weit ab: der Sauerstoffverbrauch steigt in diesem Fieberversuche stark an; der respiratorische Quotient ist hier am kleinsten, wie er überhaupt während der Krankheit (nicht nur in den Fieberversuchen, wie es der Versuch 33 zeigt) abnorm niedrig ist. Im gesunden Zustande ist der Sauerstoffverbrauch kleiner, die Kohlensäureausscheidung eher grösser; deswegen steigt der respiratorische Quotient.

### III.

#### Schlussfolgerungen.

Die von uns gemachten respirometrisch-calorimetrischen Untersuchungen an fiebernden Kindern zeigen allerdings viele Unregelmässigkeiten in den wärmeregulatorischen Verhältnissen, welche überhaupt die meisten bisherigen Arbeiten über das Fieber so unklar und unsicher in ihren Resultaten machen. Indes, die Vereinigung von zwei guten Methoden, der Gaswechsel- und Wärmeuntersuchung, lässt doch nur mehr berechtigte Schlüsse über die Wärmeregulation im Fieber zu, als es in den meisten der bisherigen Untersuchungen möglich war.

In der Kohlensäureausscheidung, auf welche sich so viele Fieberforschungen beschränkt haben, besitzt man einen sehr unregelmässig schwankenden Indicator (selbst in normalen Versuchen) der gleichzeitig stattfindenden Wärmeproduction. Nach unseren und Anderer Erfahrungen taugt sie überhaupt nicht zu dieser Aufgabe. — Von weit grösserer Bedeutung für die Beurteilung der chemischen Prozesse im Körper ist die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches. Die indirecte Calorimetrie kommt überhaupt erst in zweiter Reihe zur Geltung.

Will man über die Wärmeregulation im Fieber gut begründete Aussagen machen, so ist es unumgänglich notwendig, directe calorimetrische Messungen mit womöglich genauen Methoden auszuführen. Denn die Verhältnisse der Wärmeregulation sind überhaupt — und besonders im Fieber — so complicirt, dass man anders keine Sicherheit besitzt, ob man durch indirecte Schlüsse nicht die grössten Fehler begeht.

Nach unseren Untersuchungen lässt sich nicht zweifeln, dass der Wärmeregulationsapparat im Fieber bedeutende Störungen aufweist. Und zwar kann es sich um Störungen von beiderlei Art der Wärmeregulation handeln; vielleicht in den meisten Fällen wird die physikalische Wärmeregulation (die Regulation der Wärmeabgabe) mehr gestört; die chemische Wärmeregulation (die Regulation der Wärmeproduction) kann dabei normal sein.

Die Störung der physikalischen Wärmeregulation gibt sich durch abnorm verminderte Wärmeabgabe kund, wie wir es wiederholt durch directe Calorimetrie gefunden haben. Bei normaler oder ebenfalls, aber um kleineren Betrag, verminderter Wärmeproduction steigt die Körpertemperatur an; die Fiebertemperatur kommt um so eher zustande, wenn bei verminderter Wärmeabgabe die Wärmeproduction abnorm gesteigert wird, wie wir ebenfalls constatiren konnten.

Die Störung der chemischen Wärmeregulation kann einerseits in kleiner Verminderung der Wärmeproduction bestehen, wo dann natürlich eine verhältnismässig bedeutende Verminderung der Wärmeabgabe nötig ist, wenn fieberhafte Körpertemperatur erscheinen soll; andererseits können aber Fälle vorkommen, in denen die Wärmeabgabe in hohem Masse vermehrt ist, aber nicht ausreicht, um die durch abnorm gesteigerte Wärmeproduction ausgelösten Wärmemengen abzuführen: dies liess sich ebenfalls durch directe Calorimetrie bei gleichzeitiger Gaswechselbestimmung feststellen.

Die bedeutende Störung der wärmeregulatorischen Einrichtungen im Fieber bei Kindern liess sich ebenfalls aus den ungemein oft und rasch vorkommenden Schwankungen der Fiebertemperatur, sowie aus dem ähnlich raschen Abwechseln der Fiebertemperatur und der afebrilen Zustände ersehen.

Zwischen der Intensität des Gaswechsels und der Höhe der Körpertemperatur kann man keine gesetzmässigen Beziehungen auffinden. Die Erweiterung der Giltigkeit des Pflüger'schen Gesetzes

(dass die Erhöhung der Körpertemperatur um 1° einen Zuwachs des Sauerstoffverbrauches um 3,3 % zur Folge hat) auf die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur<sup>1)</sup> ist unzulässig; Pflüger hat seine Beobachtungen über den Einfluss der Temperatur auf die Zersetzungsprocesse an curarisirten Tieren und nach Rückenmarksdurchschneidung, wo also die Wärmeregulation aufgehoben war, angestellt: im Fieber jedoch ist die Wärmeregulation nur gestört.

Zwischen der Intensität des Gaswechsels und der Wärmeproduction lassen sich auch keine Regeln aufstellen, wenn auch der Sauerstoffverbrauch oft parallel mit der Wärmeproduction ansteigt und niedersinkt.

---

1) Siehe z. B. Finkler, Der Stoffwechsel des fiebernden Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 27. 1882. — Über das Fieber Bd. 29. 1882.

---

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

## Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren.

### II. Mittheilung.

#### Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung.

Von

**R. Magnus.**

(Mit 12 Textfiguren.)

In der in diesem Archiv kürzlich erschienenen ersten Mittheilung habe ich eine Methode beschrieben, welche es gestattet, die Bewegungen des überlebenden Säugethierdarms Stunden lang zu beobachten und graphisch aufzuzeichnen. Es liessen sich die Bewegungen der Ring- und Längsmuskulatur auch kürzerer Darmstücke mit Leichtigkeit registriren. Bei den Versuchen, welche in der hier folgenden zweiten Mittheilung beschrieben werden sollen, wurde diese Methode zur Lösung der Frage angewandt, von welchen Theilen der Darmwand die automatischen Bewegungen<sup>1)</sup> ihren Ausgang nehmen.

Nachdem im Jahre 1857 Meissner in der Submucosa des Darms das nach ihm benannte Geflecht von Nervenfasern und Ganglienzellen beschrieben hatte und wenige Jahre darauf in der Darmmuskulatur ein zweiter Plexus von Auerbach entdeckt worden war, trugen die damaligen Physiologen kein Bedenken, die von Ludwig und Haffter<sup>2)</sup> entdeckte Fähigkeit des Darmes, automatische, vom Centralnervensystem unabhängige Bewegungen aus-

1) Als automatische Bewegungen eines Organes bezeichnen wir solche, welche in dem isolirten Organ selbst entstehen, ohne dass wir zur Zeit die äusseren Reize kennen, durch welche sie verursacht werden.

2) Haffter, Zeitschr. f. rat. Medicin N. F. Bd. 4 S. 322. 1854.



zuföhren, diesem Darmnervensystem bezw. den darin enthaltenen Nervenzellen zuzuschreiben. Später hat dann die Lehre, dass derartige automatische Bewegungen myogener Natur seien, auch auf den Darm Anwendung gefunden. Speciell wurde diese Ansicht von Engelmann<sup>1)</sup> aufgestellt. Dieser führte als Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme ausser der bekannten Analogie mit dem Ureter nur noch die Thatsachen an, dass sich erstens an absterbenden Därmen nicht nur peristaltische, sondern auch antiperistaltische Bewegungen beobachten lassen, und zweitens, dass die Continuität der Ringmuskulatur des Darmes an der Bauhin'schen Klappe eine Unterbrechung erfährt. Es ist schwer, sich heute noch von der zwingenden Beweiskraft dieser Gründe zu überzeugen. In der That haben in neuerer Zeit Bayliss und Starling<sup>2)</sup> für die peristaltische Bewegung des Dünndarms, um die es sich hauptsächlich in der Engelmann'schen Untersuchung handelt, überzeugend nachgewiesen, dass hierbei ein complicirter nervöser Reflexapparat in Thätigkeit tritt, welcher gleichzeitig Erregungen und Hemmungen auslöst. Jeder Reiz, der eine bestimmte Stelle der Darmwand trifft, führt zu einer Bewegungssteigerung bezw. Contraction in den magenwärts gelegenen benachbarten Darmpartien; gleichzeitig tritt in den afterwärts vom Reizort gelegenen Abschnitten eine Hemmung der Bewegung bezw. eine Erschlaffung ein, und es ist klar, dass auf diese Weise ein Kothballen, von dem ein solcher Reiz ausgeht, afterwärts verschoben wird und nun von seinem neuen Orte den gleichen Vorgang auslösen muss. Bayliss und Starling schreiben diesen peristaltischen Reflex dem Darmnervensystem zu; sie suchen aber gleichzeitig die myogene Entstehung für eine zweite Bewegungsform des Darmes zu retten, nämlich für die automatischen Pendelbewegungen, welche der Darm in grosser Regelmässigkeit mit seiner Ring- und Längsmuskulatur ausführt, und welche in der vorhergehenden ersten Mittheilung auf den zahlreichen beigegebenen Curven zu sehen sind. Die genannten Autoren folgern deren myogene Entstehung aus einem pharmakologischen Versuch. Wenn sie nämlich eine Darmschlinge mit Cocaïn- oder Nicotinlösung behandeln, so finden sie, dass nachher die peristaltischen Reflexe erloschen sind,

---

1) Engelmann, Pflüger's Archiv Bd. 4 S. 33. 1871.

2) Bayliss and Starling, Journ. of physiol. vol. 24 p. 99. 1899 und vol. 26 p. 125. 1901.

während die automatischen Pendelbewegungen mit grösster Regelmässigkeit fortbestehen. Sie schliessen aus dem Erlöschen der peristaltischen Reflexe, dass durch die Vergiftung das ganze Nervensystem des Darmes ausgeschaltet sei, und dass daher die Pendelbewegung myogener Natur sein müsse. Ein solcher Schluss ist aber, wie leicht ersichtlich, nicht statthaft, denn wir wissen, dass ein Nervensystem, wie es sich ja auch im Darm findet, ein sehr complicirtes Gebilde darstellt, welches Giften die verschiedenartigsten Angriffspunkte bietet<sup>1)</sup>. Wir dürfen desshalb aus dem Erlöschen einer bestimmten Form von Reflexen nicht auf die Ausschaltung eines ganzen Nervensystems schliessen. Es werden sich aus den Experimenten, welche im Nachfolgenden geschildert werden sollen, Anhaltspunkte ergeben, die zur Lösung obiger Frage benutzt werden können.

Das Thema der folgenden Arbeit ist, zu untersuchen, wie sich die Bewegungen der Darmmuskulatur ändern, wenn man die Darmwand in ihre einzelnen Schichten zerlegt.

Derartige Versuche kann man natürlich nicht am geschlossenen Darmrohr vornehmen. Es wurde daher in sämtlichen Versuchen, welche im Nachstehenden geschildert werden sollen, das Darmrohr der Länge nach aufgeschnitten, so dass aus dem Rohr eine Platte gebildet wurde, welche auf der einen Fläche von der Schleimhaut, auf der anderen von der Serosa begrenzt war. Zum Versuch dienten Dünndarmstücke der Katze von 4–10 cm Länge, welche meist an dem, dem Mesenterialansatz gegenüber liegenden Rande eröffnet wurden. In einigen Versuchen wurde die Trennung auch an anderen Stellen vorgenommen. Derartige Darmplatten wurden nun in derselben Weise zum Versuche verwendet, wie dies in der vorigen Mittheilung (vgl. dort besonders Fig. 1 u. 3) für die einzelnen Darmschlingen beschrieben ist, d. h. es wurden nach Bedarf die Contraktionen der Längsmuskulatur oder der Ringmuskulatur auf dem Kymographion verzeichnet.

Fig. 1. Bewegung der Ringmuskulatur eines längs aufgeschnittenen Darmrohres. 37°.

1) Derartige verschiedene Angriffspunkte in einem Nervensystem, das zu glatter Muskulatur gehört, habe ich kürzlich am Sipunculus näher analysiren können. Schmiedeberg's Archiv Bd. 50 S. 86. 1903.

Derartige Darmplatten führen nun in der Ringer'schen Lösung bei Sauerstoffzufuhr genau die gleichen Bewegungen aus wie vorher als Darmrohr. Die automatischen Contraktionen der Ring- und Längsmuskulatur gleichen völlig denen, wie sie als normal in der vorigen Mittheilung geschildert worden sind, und auch die normalen peristaltischen Reflexe sind mit Deutlichkeit nachzuweisen; kurz, es eignet sich diese Versuchsanordnung sehr gut als Ausgangspunkt weiterer Analyse. Vorstehende Fig. 1 veranschaulicht die Bewegungen der Ringmuskulatur eines derartigen Präparates.

Ganglienknoten des  
Auerbach'schen Plexus

Längs-  
muskeln

Ring-  
muskeln

Sub-  
mucosa

Schleim-  
haut

Bevor wir weitergehen, dürfte es zweckmässig sein, an der Hand nebenstehender Fig. 2 eine kurze Uebersicht über die gröberen Verhältnisse der Histologie<sup>1)</sup> der Darmwand zu geben; für alle Details muss auf die eingehende Darstellung im Köllicker-Ebner'schen Handbuch verwiesen werden. Unmittelbar unter der Serosa liegt die Längsmuskulatur, welche von der bedeutend mächtigeren Ringmuskulatur durch eine scharfe Grenze geschieden ist. Nach Engelmann ist eine muskulöse Verbindung zwischen beiden Schichten nicht nachzuweisen. Ebenso scharf wie nach

Fig. 2. Mikrophotogramm eines Querschnittes durch die Dünndarmwand der Katze. Zeiss A. Oc. 2.

aussen gegen die Längsmuskulatur grenzt sich die Ringmuskulatur nach gegen die Submucosa ab, welche ein ausserordentlich derbes Gewebe innen darstellt. Zu innerst folgt die Schleimhaut. Die Nervenvertheilung in der Darmwand ist nun kurz folgende: Vom Mesenterium aus treten Nervenfasern zum Darm, treffen zuerst ein weniger bedeutendes

1) An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Braus, der mich in allen histologischen Fragen mit Rath und That unterstützte, meinen besten Dank sagen.

Netz von Nervenfasern unter der Serosa und durchsetzen sodann die Längsmuskulatur, um mit dem Auerbach'schen Plexus in Verbindung zu treten. Dieses mächtige Gebilde (vgl. unten Fig. 10) besteht aus einem groben Maschenwerk, in dem sich Nervenfasern und Nervenzellen auf das Dichteste durch einander flechten, und welches scharf an der Grenze von Ring- und Längsmuskulatur bezw. in der dünnen Schicht von Bindegewebe, welche beide trennt, liegt. Vom Auerbach'schen Plexus gehen nun reichliche Nervenfasern aus, welche in die Längs- und Ringmuskulatur treten und die Muskelzellen innerviren. Ein Theil der Fasern tritt aber durch die Ringmuskulatur hindurch und setzt sich in der Submucosa mit dem in dieser gelegenen zweiten Plexus, dem Meissner'schen, in Verbindung. Dieser Plexus besteht aus sehr viel zarteren Maschen und kleineren Ganglien. Von ihm aus gehen Fasern zur Muscularis mucosae und zur Schleimhaut, in welcher sie auf verschiedene Art enden.

In einer ersten Serie von Experimenten gelang es nun nach einigen Versuchen, mit grosser Sicherheit die Schleimhaut und Submucosa so von der eigentlichen Darmmuskulatur zu trennen, dass beide Theile intact blieben. Zu diesem Zwecke kann man entweder mit zwei Pincetten an einer Ecke der Darmplatte zwischen die genannten Schichten eingehen, um dieselben zunächst ein Stückchen weit von einander zu trennen. Sobald dies genügend weit geschehen ist, um eine Handhabe zu bieten, fasst man zwischen Daumen und Zeigefinger der einen Hand Schleimhaut und Submucosa, mit denen der anderen Hand Muscularis und Serosa und kann nun die beiden Hälften der Darmplatte mit geringer Mühe auseinanderziehen, indem man der Trennung mit beiden Daumen folgt. Oder aber man stösst eine lange Präparirnadel von der Seite her zwischen die Schichten der Darmplatte ein, was meistens ganz gut gelingt, und trennt die Schichten dadurch, dass man die Nadel der Länge nach zwischen ihnen durchzieht (vgl. Fig. 3).

In beiden Fällen ist die Trennung eine glatte. Die Submucosa stellt ein derbes, leicht glänzendes Gewebe von grosser Festigkeit und fast glatter Oberfläche dar. Fasern der Ringmuskulatur sind auf ihr nicht zu sehen. Andererseits ist die Ringmuskulatur an dem anderen Stücke ebenfalls scharf begrenzt und enthält auf ihrer Oberfläche auch keine Reste der Submucosa. Um dieses Letztere

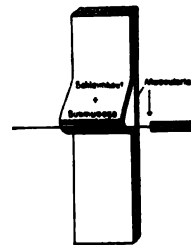


Fig. 3.

besonders sicherzustellen, wurden Stücke, welche vorher zum Versuch gedient hatten, nachher in Zenker'scher Flüssigkeit gehärtet, in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten. Figur 4 gibt einen derartigen Schnitt wieder. Man sieht, besonders im Vergleich mit Figur 2, dass die Ringmuskulatur vollständig erhalten und die Sub-

Längsmuskeln

Ringmuskeln

Fig. 4. Dünndarm der Katze. Schleimhaut und Submucosa entfernt. Stück hat vorher zum Versuch gedient. Beispiel aus einer Schnittserie, die in allen Schnitten dieselbe scharfe Grenze der Ringmuskulatur und das völlige Fehlen der Submucosa zeigt. Querschnitt. Zeiss A. Oc. 2 mikrophot.

mucosa vollständig entfernt ist, und dass die Muskulatur von einem ganz scharfen Rande begrenzt wird. Es ist eben die Trennung der beiden Schichten eine vollständige und glatte.

Wie verhalten sich nun derartige Präparate physiologisch? Um das Resultat der angestellten Experimente gleich kurz vorwegzunehmen, so ergab sich in allen der in grosser Zahl vorgenommenen Versuche übereinstimmend, dass die Bewegung der Längs- und Ringmuku-

Fig. 5. Bewegung der Ringmuskulatur nach Entfernung der Schleimhaut u. Submucosa. 35°.

latur des Darmes sich nach Fortnahme der Schleimhaut und Submucosa in nichts von der normalen unterscheidet. Einige Zeit, nachdem sich das Präparat von dem vorgenommenen Eingriff erholt hat, sieht man die normalen Bewegungen wieder einsetzen. Figur 5 veranschaulicht die Bewegungen der Ringmuskulatur, Figur 6 die der Längsmuskulatur. In beiden Fällen sieht man Pendelbewegungen von normalem Rhythmus, welche sich auf grössere Tonusschwankungen aufsetzen. Aber auch die lokalen peristaltischen Reflexe sind unverändert vorhanden. Figur 7 gibt ein charakteristisches Beispiel. Man sieht, wie Kochsalzreiz (*a—a*) afterwärts von dem schreibenden Ringmuskel angebracht Contraction, magenwärts von ihm applicirt (*b*) Hemmung hervorruft.

Fig. 6. Bewegung der Längsmuskulatur nach Entfernung d. Schleimhaut u. Submucosa. 37°.

Fig. 7. Peristaltische Reflexe auf Kochsalzreiz nach Entfernung von Schleimhaut und Submucosa. *a—a* Reiz afterwärts, *b* Reiz magenwärts von der schreibenden Stelle. 36°.

Aus diesen Thatsachen können wir folgende Schlüsse ziehen:

1. Da die Bewegungen der Darmmuskulatur unverändert fortbestehen, nachdem die Schleimhaut entfernt ist, so können sie nicht bedingt sein durch irgend welche sensible Erregungen, welche von der Schleimhaut her der Muskulatur oder ihren Centren zufließen.

Die sogenannten spontanen Darmbewegungen sind also automatische Bewegungen und nicht reflectorisch von der Schleimhaut aus bedingt.

2. Da die Bewegungen der Darmmuskulatur auch nach völliger Entfernung der Submucosa sich nicht ändern, so muss auch der Meissner'sche Plexus an ihrem Zustandekommen unbetheiligt sein, und zwar bezieht sich dies sowohl auf die spontanen Pendelbewegungen als auch auf die peristaltischen Reflexe. Beide müssen ihr Substrat innerhalb der Muscularis und Serosa des Darmes selbst haben.

3. Da nach der geschilderten Procedur die Bewegungen vollständig normal erfolgen, so muss ein derartiger Eingriff wie das Durchreissen hart an der Grenze der Ringmuskulatur ohne Einwirkung auf die Bewegungen dieser Ringmuskulatur sein, — eine Thatsache, auf die wir später noch zurückgreifen werden.

Anhangsweise sei noch angeführt, dass ich auch versucht habe, etwaige Bewegungen der abgezogenen Submucosa und Schleimhaut zu registriren, um festzustellen, ob die Muscularis mucosae unter diesen Bedingungen deutlich nachweisbare Bewegungen ausführt. Die Versuche waren aber sowohl bei Ring- wie bei Längsmuskelschreibung entweder völlig negativ oder ergaben auch bei 18facher Hebelvergrößerung nur ganz minimale Ausschläge. Wir müssen also entweder annehmen — was weniger wahrscheinlich erscheint —, dass die Muscularis mucosae in Verbindung mit nur dem Meissner'schen Plexus keine Bewegungen mehr ausführt, oder — was nach den Befunden A. Exner's<sup>1)</sup> wohl als sichergestellt anzusehen ist —, dass die Muscularis mucosae sich in der Norm nicht als ein Ganzes, sondern nur local contrahirt, wie das besonders bei dem Ausweichen der Darmwand spitzen Fremdkörpern gegenüber zu Tage tritt. Auch künstliche Erregung des Präparats durch Kochsalz vermochte keine stärkeren Wirkungen hervorzurufen.

Während also die Entfernung von Schleimhaut und Submucosa die spontanen Bewegungen der Muscularis des Darmes nicht zu ändern vermochte, wurde ich durch einen glücklichen Zufall auf einen Weg geleitet, der weitere Klarheit in die Erscheinungen brachte. Als ich einmal die Trennung der Schichten mit der Präparirnadel in der oben (Fig. 3) geschilderten Weise vornehmen wollte, drang die Nadel nicht, wie beabsichtigt, zwischen Submucosa und Ringmuskulatur, sondern zwischen Längs- und Ringmuskulatur ein. Beim Durchführen der Nadel löste sich die Längsmuskulatur mit der Serosa als ein zusammenhängendes Blatt ab, und die Ringmuskulatur

---

1) A. Exner, Pflüger's Archiv Bd. 89 S. 253. 1902.

blieb mit der Submucosa und Schleimhaut vereint. Nach einiger Uebung gelang es, diese Operation nach Willkür jedes Mal richtig auszuführen. Man bekommt dabei die Längsmuskulatur mit der Serosa von einem Darmstück bis zu 10 cm Länge unter Umständen in einem oder zwei breiten, zusammenhängenden Streifen ab. Wenn man dann noch mit einer ganz feinen Pincette das Präparat von etwa stehengebliebenen feinsten Längsmuskelresten säubert, was besonders an der Stelle des Mesenterialansatzes nöthig ist, so zerlegt man die Muscularis des Darmes in zwei Hälften, von denen die eine aus der Längsmuskulatur, die andere aus der völlig intacten Ringmuskulatur besteht, wovon man sich an Präparaten, die in Zenker'scher Flüssigkeit gehärtet sind, überzeugen kann. Ein Blick auf die oben gegebene Darstellung der Histologie der Darmwand (Fig. 2) lehrt nun ohne Weiteres, dass bei einer derartigen Trennung der Schichten an der Grenze von Ring- und Längsmuskulatur der Auerbach'sche Plexus durchtrennt werden muss. In der That zeigen Präparate, welche man von der Ringmuskulatur mit Essigsäure, Osmiumsäure und Holzsäure anfertigt, dass auf der freigelegten Oberfläche der Ringmuskulatur der Auerbach'sche Plexus entweder gar nicht vorhanden ist, oder dass sich nur ganz geringe Bruchstücke oder ganz vereinzelter Knotenpunkte davon nachweisen lassen. (Von dem Verhalten des Auerbach'schen Plexus an der abgetrennten Längsmuskulatur wird weiter unten die Rede sein.)

Wie verhalten sich nun derartige Präparate von Ringmuskulatur, bei denen der Auerbach'sche Plexus zerstört bzw. so gut wie vollständig entfernt worden ist, physiologisch? Der Versuch ergibt, dass solche Ringmuskelstücke die Fähigkeit zur automatischen Bewegung vollständig und für immer verloren haben. In zahlreichen Versuchen von stundenlanger Dauer habe ich an derartigen Objecten niemals die geringste spontane Bewegung auftreten sehen. Gleichzeitig mit der spontanen Bewegungsfähigkeit ist auch die Erregbarkeit des Präparates durch Kochsalz entweder völlig aufgehoben (es ist dies in den meisten Fällen zu constatiren), oder es tritt, wie in zwei Fällen beobachtet wurde, nach Application eines Kochsalzkrystalls eine langsame und sehr lang dauernde Contractur bzw. Tetanus ein. Die Versuche ergaben also, dass, wenn man an der Ringmuskulatur einen und denselben Eingriff an zwei verschiedenen Seiten vornimmt, die Wirkung eine vollständig verschiedene ist. Macht man den trennenden Riss auf der Seite der Submucosa, so



bleibt die automatische Bewegungsfähigkeit unverändert; nimmt man denselben Eingriff an der Seite der Längsmuskulatur vor, so ist die automatische Bewegungsfähigkeit endgültig erloschen. In beiden Fällen bleibt die Ringmuskulatur als solche völlig intact. Die Trennung findet nur an ihrer Grenze statt. Ist man schon hieraus zu dem Schluss berechtigt, dass durch die Schichtentrennung nicht etwa eine Schädigung der Ringmuskulatur selbst gesetzt worden ist, so hat sich dies auch direct durch den Versuch erweisen lassen; die Ringmuskulatur ist nämlich für directe Muskelreize gut erregbar geblieben. Als solchen benutzte ich den Dehnungsreiz, von welchem bekannt ist, dass er für die glatte Muskulatur ein sehr gutes Erregungsmittel darstellt<sup>1)</sup>. Nebenstehende Figur 8 zeigt, wie bei einem der geschilderten Ringmuskelpreparate, von dem die Längsmuskulatur entfernt worden war, durch Dehnung eine kräftige Contraction hervorgerufen wird.

Fig. 8. Contraction auf Dehnungsreiz eines spontan sich nicht bewegenden Ringmuskelsstückes nach Entfernung der Längsmuskulatur. 36°.

Anhangsweise mag bemerkt werden, dass, wenn man die Abtrennung der Längsmuskulatur sehr brüsk oder unmittelbar nach dem Tode des Thieres vornimmt, die Ringmuskulatur manchmal in einen Zustand von maximalem Tonus verfällt, aus dem sie nicht wieder herauszubringen ist. Man thut gut, solche Präparate von vorn herein zu verwerfen. Es ist auch durch andere Untersuchungen bekannt, dass glatte Muskeln, wenn sie von ihren

Centren getrennt sind, nicht leicht aus einem Zustand von hohem Tonus herauszubringen sind<sup>2)</sup>.

Ich habe mich für berechtigt gehalten, schon aus diesen Versuchen den Schluss zu ziehen, dass die Ringmuskulatur an sich zu automatischen Bewegungen nicht befähigt sei, sondern dass wir im

1) Vgl. Straub, Pflüger's Archiv Bd. 79 S. 379. 1900. — v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. Bd. 44 S. 269. 1903. — Magnus, Schmiedeberg's Archiv Bd. 50 S. 86. 1903.

2) Vgl. besonders v. Uexküll, a. a. O.

Auerbach'schen Plexus die Centren zu sehen haben, von welchen die automatischen Darmbewegungen ausgehen. Durch die Gunst der anatomischen Verhältnisse aber bin ich im Stande, auch hierfür den Gegenbeweis zu erbringen. Betrachten wir nämlich das Verhalten des Auerbach'schen Plexus auf einem Durchschnitt der Darmwand, so sehen wir, dass die Hauptmasse der Knoten und Nervenzellen - Anhäufungen nicht einfach in der Gewebsschicht zwischen Längs- und Ringmuskulatur liegt, sondern sich der Längsmuskulatur näher anschmiegt und gewissermaassen in die innere Oberfläche der Längsmuskulatur eingelassen ist. Fig. 9 gibt für ein derartiges Verhalten ein anschauliches Beispiel. So ist der bei Weitem grösste Theil des Auerbach'schen Plexus angeordnet, und nur sehr selten findet man Knoten, welche mehr der Ringmuskulatur anliegen. Wenn man nun die abgezogenen Streifen Längsmuskulatur histologisch mit Osmiumsäure behandelt, so sieht man, dass sie an ihrer inneren Grenzfläche den Auerbach'schen Plexus in grosser Vollständigkeit tragen. Figur 10 ist ein Bild eines derartigen Längsmuskelstreifens, der vorher zum physiologischen Versuch gedient hatte, und zeigt den Plexus in grosser Vollständigkeit. Bei Durchmusterung solcher Präparate findet man nur wenige Lücken. Dieses ist auch der Grund, wesshalb, wie oben geschildert wurde, die Ringmuskulatur auf ihrer Oberfläche höchstens vereinzelte Spuren des Plexus erkennen lässt.

Ganglienknoten des  
Auerbach'schen Plexus

Längs-  
muskeln

Ring-  
muskeln

Fig. 9. Querschnitt durch die Dünndarmwand der Katze. Ganglienknoten des Auerbach'schen Plexus in den inneren Rande der Längsmuskulatur eingelassen, mit scharfem Rand gegen die Ringmuskulatur abgesetzt. Zeiss C. Oc. 2. mikrophot.

Die experimentelle Untersuchung derartigen Streifen von Längsmuskulatur mit dem Auerbach'schen Plexus lehrt nun Folgendes: Wenn man nach der Trennung einige Zeit verstreichen lässt (von zehn Minuten bis zu einer Stunde), so sieht man zunächst, dass

auf Kochsalzreiz hin ausserordentlich prompte und energische Contractionen ausgelöst werden, die in ihrer Form ganz den in Fig. 11 wiedergegebenen gleichen. Einige Zeit darauf treten aber sehr ausgiebige regelmässige spontane Contractionen auf. Es gewährt einen

Fig. 10. Flächenansicht des Auerbach'schen Plexus auf einem Längsmuskelstreif, der mit der Serosa vom übrigen Darm abgezogen war und zum Versuche gedient hatte. Osmiumpräparat. Zeiss a<sub>7</sub>. Oc. 8. mikrophot. und an der Hand des Originalpräparates retouchirt.

eigenthümlichen Anblick, wenn bei einem solchen Trennungsversuche die Ringmuskulatur, am Schreibhebel befestigt, in völliger Ruhe verharrt, während das zugehörige Längsmuskelstück sich frei bewegend regelmässig contrahirt und (auch nach Abstellung des Sauerstoff-

stromes) wie ein Wurm lebhaft in der Ringer'schen Lösung umherschwimmt. Fig. 11 gibt ein gutes Beispiel derartiger spontaner Contractionen, welche Stunden lang andauern können. Dass solche Präparate auch auf mechanischen Reiz und auf Dehnungsreiz prompt antworten, ist selbstverständlich. Im Gegensatz zu den Ringmuskelstücken, welche von den Centren des Auerbach'schen Plexus ab-

Fig. 11. Spontane rhythmische Contractionen eines isolirten Längsmuskelstreifens mit Auerbach'schem Plexus. 38°. (Auf 1/2 verkleinert.)

getrennt sind, zeigen diese Längsmuskelstreifen, welche den Plexus enthalten, keinen so starken und andauernden Tonus; die Präparate sind im Gegentheil leicht dehnbar und ihre Contractionen daher, wie Figur 11 zeigt, besonders ausgiebig.

Ein Blick auf Fig. 11 lehrt, dass die spontanen Contractionen, zu denen die isohirte Längsmuskulatur befähigt ist, sich nicht unwesentlich von den Bewegungen der Längsmuskulatur bei intacter Muscularis (vgl. Fig. 6) unterscheiden. Die Bewegungen sind weniger frequent und sehr viel ausgiebiger; nur an einzelnen Stellen, wie bei a, sieht man den grösseren Wellen aufgesetzte kleinere Zacken. Wenn man bedenkt, dass bei der Trennung der Längs- und Ringmuskelschicht auch bei den besten Präparaten immer eine Menge von Verbindungen des Auerbach'schen Plexus durchrissen werden muss, und dass an einzelnen Stellen auch ganze Knoten und Maschen fehlen können, so wird uns dieses Verhalten nicht wunder-

bar erscheinen; das principiell Wichtige ist, dass spontane Bewegungen überhaupt zu Stande kommen. Wieder bin ich durch einen glücklichen Zufall in der Lage, den Beweis zu erbringen, dass, wofern der Auerbach'sche Plexus vollständig intact erhalten bleibt, auch die Bewegungen der Längsmuskulatur vollständig den normalen Typus zeigen. In einem Versuch nämlich drang die trennende Nadel nicht genau zwi-

schen Längs- und Ringmuskulatur hindurch, sondern nahm ihren Weg so, dass zugleich mit der Längsmuskulatur eine mikroskopisch dünne oberste Lage von Ringmuskelstreifen stehen blieb, wie die nachherige mikroskopische Untersuchung lehrte. Durch diese dünne Lage Ringmuskulatur war der Auerbach'sche Plexus vor jeder Schädigung bewahrt worden, und dieses Längsmuskelstück führte Bewegungen von vollständig normalem Typus und Rhythmus (Dauer einer Pendel-

Fig. 12. Völlig normale Spontanbewegungen eines Längsmuskelstreifens mit ganz unverletztem Auerbach'schen Plexus. 38\*.

bewegung gleich sechs Secunden) aus (Fig. 12). Die mit Schleimhaut und Submucosa in Verbindung gebliebene Ringmuskelschicht, von der also nur wenige Fasern fehlten, blieb dagegen ohne jede spontane Bewegung.

Hier schliesst sich der Ring unserer Beweisführung, aus der sich der zwingende Schluss ergibt, dass die automatischen Darmbewegungen ihre Entstehung im Auerbach'schen Plexus haben, und dass die Muskulatur nur dann zu spontaner Bewegung befähigt ist, wenn sie mit dem Auerbach'schen Plexus in Verbindung steht. Zusammengefasst lehren die hier geschilderten Versuche Folgendes:

I. Die spontanen Bewegungen der Darmmuskulatur dauern unverändert fort nach Entfernung der Schleimhaut. Sie sind also nicht durch sensible Erregungen von dieser aus bedingt, sondern automatische Bewegungen.

II. Auch nach Entfernung der Submucosa und des in dieser gelegenen Meissner'schen Plexus bleiben die Bewegungen der Darmmuskulatur unverändert. Sie sind also von diesem Plexus unabhängig. Auch die localen peristaltischen Reflexe kommen ohne ihn zu Stande.

III. Ein einfacher Riss bei der Schichtentrennung an der inneren Grenze der Ringmuskulatur vermag also die Bewegungsfähigkeit der Ringmuskulatur nicht zu stören.

IV. Wird aber ein solcher Riss an der äusseren Grenze der Ringmuskulatur geführt, wobei diese so gut wie vollständig vom Auerbach'schen Plexus getrennt wird, so sind die spontanen Bewegungen für immer erloschen, während die Erregbarkeit der Muskulatur selbst vollständig erhalten geblieben ist.

V. Die Längsmuskulatur, welche bei diesem Verfahren mit dem Auerbach'schen Plexus in Verbindung bleibt, behält die Fähigkeit zu spontanen rhythmischen Contractionen.

VI. Wird die Trennung so vorgenommen, dass der Auerbach'sche Plexus, welcher der Längsmuskulatur aufsitzt, vollständig intact bleibt, so haben die Bewegungen der Längsmuskulatur vollständig normalen Typus und Rhythmus.

VII. Daraus folgt, dass die automatischen Bewegungen der Darmmuskulatur nicht myogenen Ursprungs sind, sondern von Centren abhängen, welche im Auerbach'schen Plexus gelegen sind.

VIII. Man kann demnach aus der Darmwand Präparate herstellen, welche die Centren der automatischen Bewegungen enthalten oder frei von ihnen sind.

In dem Streit, der um die Entstehung der automatischen, Bewegungen in der glatten Muskulatur und dem Herzen höherer Thiere geführt wird, und der sich hauptsächlich um die Frage dreht, ob die Automatie ihren Ursprung in den Muskelzellen oder den Centren hat, waren die Vertreter der letzteren Ansicht bei entscheidenden Versuchen, in denen eine locale Trennung von Muskeln und Centren vorgenommen werden sollte, bisher ausschliesslich auf wirbellose Thiere angewiesen. Hier hat z. B. v. Uexküll am Sipunculus den Beweis geführt, dass Automatie ohne Centren nicht vorkommt. Nach den geschilderten Versuchen gesellt sich zu diesen Objecten nun als erstes vom Warmblüter selbst gewonnenes der Säugethierdarm, bei dem ebenfalls die locale Trennung von Muskeln und Centren ergibt, dass die rhythmischen Bewegungen von den Centren abhängig sind. Dass diese Resultate auch nicht ohne Bedeutung für die Physiologie der Herzbewegung sind, liegt auf der Hand.

---

(Aus dem pharmak. Laboratorium der Universität St. Wladimir zu Kiew.  
[Director: Prof. Dr. J. Laudenbach.] )

## Ueber ein Verfahren der manometrischen Registrirung der Zusammenziehungen des isolirten Säugethierherzens.

Von

Dr. A. Siewert.

---

(Mit 4 Textfiguren.)

---

Die Registrirung der Zusammenziehungen des isolirten Säugethierherzens folgt meistens durch Uebertragen derselben auf einen Schreibhebel (Engelmann), oder auf ein Luftkapselsystem (Langendorff) vermittelt eines mit einem Faden versehenen Häkchens. Die Autoren, sowie ihre Schüler u. A. (bei uns in Russland Kuljabko) erhielten dabei die besten Erfolge; es wäre dennoch wünschenswerth, diese Zusammenziehungen auch nach der manometrischen Methode registriren zu können, da man dabei nicht nur über den Rhythmus und die Energie der Zusammenziehungen, sondern auch über die geleistete Arbeit des Herzens, was bei Untersuchungen der Herzthätigkeit sehr wichtig ist, die besten Ergebnisse erzielt. Ausserdem hat die manometrische Methode der Registrirung noch den grossen Vorzug, dass man dabei nicht nöthig hat, sich des berussten Papiers zu bedienen, und dadurch die Möglichkeit erhält, die Registrirung des Herzens eine beliebig lange Zeit ununterbrochen zu verfolgen. Ich will hier noch auf den Umstand hinweisen, dass der intracardiale Druck, der ja ohne Zweifel im hohen Grade die Herzthätigkeit beeinflusst, bei den Verfahren von Engelmann und Langendorff vollständig ausfällt.

In Anbetracht dieser Vorzüge suchte ich auf Anregung des Herrn Prof. J. Laudenbach, die manometrische Methode zur Registrirung der Zusammenziehungen des isolirten Säugethierherzens in Anwendung zu bringen.

Wie bereits bekannt, kann die manometrische Methode nur unter der Bedingung der beständigen Flüssigkeitsfüllung des Manometersystems ihre Anwendung finden. Diese Bedingung kann jedoch nicht erfüllt werden, da die Hohlräume des nach dem gebräuchlichen Verfahren von der Aorta aus gespeisten Herzens keine Flüssigkeit enthalten: der Zufluss derselben aus der Aorta in die linke Kammer wird durch die Aortenklappen verhindert, der Zufluss in die rechte aus deren Vorhofs, wohin die Flüssigkeit aus der Aorta durch die Coronargefäße gelangt, kann auch nicht zu Stande kommen in Folge des freien Abflusses der Flüssigkeit aus dem Vorhofs nach aussen durch die offenen hohlen Venen.

Diese Umstände können allerdings weder der Füllung des Manometersystems mit Flüssigkeit, noch letzterer Druckschwankungen Platz machen. Will man also die Manometermethode für die Registrirung des isolirten Herzens anwenden, so muss man entweder die gebräuchliche, von Langendorff angegebene Speisungsart ändern, indem man, statt von der Aorta, die Speisungsflüssigkeit von den Hohlräumen des Herzens zuleiten lässt, oder man sucht auf irgend eine andere Weise die Flüssigkeitsfüllung der Herzhohlräume zu ordnen.

Die Speisung des isolirten Herzens von dessen Hohlräumen aus kann nach dem von Pratt<sup>1)</sup>, einem Schüler von Porter, beschriebenen Verfahren vorgenommen werden. Die Speisungsflüssigkeit wird dabei unter einem gewissen Drucke in den rechten Vorhof eingeleitet, von wo aus sie theils in die rechte Kammer und weiter durch die Art. pulmonalis nach aussen, theils aber in die Venulae Thebesii und von hier durch die Coronargefäße und Aorta ebenfalls nach aussen gelangt. Bei dieser Speisungsordnung des Herzens wird aber erstens die Herzwand auf rückläufigem Wege von den Venulae Thebesii und der V. coronaria aus ernährt, und zweitens ist die Durchflussgeschwindigkeit verhältnissmässig zu langsam, da hier der gebräuchliche Anfangsdruck der Durchströmungsflüssigkeit von 100—120 mm Hg kaum zur Anwendung kommen kann. Dieser Umstände wegen verwarfen wir das Verfahren von Pratt und suchten nach einem anderen, der normalen Ernährungsweise des Herzens näher stehenden Verfahren.

Wir versuchten auf der Höhe der Thätigkeit des nach üblicher

---

1) Citirt nach O. Langendorff, Ergebnisse der Physiologie 1902.



Weise von der Aorta aus gespeisten Herzens die Speisungslösung durch die Pulmonalvenen in den linken Vorhof zu leiten. Nach unserer Annahme sollte nun die Flüssigkeit in die linke Kammer und weiter in die Aorta gelangen, wo bei Regulirung des Abflusses in Folge Zusammenziehungen der Kammer ein gewisser Druck entstehen sollte, der die Durchspülung der Coronargefässe und folglich die Ernährung des Herzens bedingen könnte. Dieses Verfahren erfordert allerdings vom Herzen eine sehr energische, dem normal gespeisten, nicht isolirten Herzen gleiche Arbeit, was man a priori kaum erwarten konnte. Einige Versuche, die in dieser Hinsicht vorgenommen wurden, zeigten uns auf's Beste, dass die Energie des isolirten Herzens für dessen Selbsternährung nicht ausreiche: die kraftvollen Zusammenziehungen wurden beim Einleiten der Speisungsflüssigkeit in den linken Vorhof immer schwächer und verschwanden sogar; bei der Speisung von der Aorta aus traten sie wieder ein und nahmen an Kraft zu.

Auf diese Weise mussten wir den Versuch der Ernährung des Herzens von den Hohlräumen aus ganz aufgeben.

Aber auch bei der gebräuchlichen Ernährungsweise von der Aorta aus kann man die gewünschte Füllung der Hohlräume des Herzens und des Manometersystems leicht erzielen, indem man die Gefässe des rechten Vorhofes unterbindet.

Die Speisungslösung fliesst dabei aus der Aorta durch das Coronarsystem in den rechten Vorhof und in die rechte Kammer, von wo sie durch die Art. pulmonalis theils nach aussen, theils aber in das mit dieser Arterie verbundene Manometersystem gelangt. Die Zusammenziehungen des rechten Ventrikels erzeugen dabei im Manometersystem gewisse Druckschwankungen, die schon zur Registrirung der Herzthätigkeit angewandt werden können. Die rechte Kammer erscheint aber bei diesem Versuchsverfahren während der Diastole ungenügend gefüllt, da von den Coronarvenen aus verhältnissmässig wenig Flüssigkeit zufliesst. Man kann diesen Umstand nach zweierlei Verfahren vermeiden.

Nach dem ersten werden die Semilunarklappen der Art. pulmonalis ausgeschlossen durch Einbindung in die letztere einer Canüle, welche bis in den rechten Ventrikel gelangt. Die Flüssigkeit tritt dabei während der Systole aus dem Ventrikel in das Manometersystem, während der Diastole aber in Folge der Druckdifferenz, die jetzt im Manometersystem und im Ventrikel besteht, kehrt diese

Flüssigkeit wieder in den Ventrikel zurück und bedingt damit die nöthige diastolische Füllung des Ventrikels.

Wir bevorzugten aber diesem Verfahren, bei dem ja der so zu sagen physiologische Strom der Flüssigkeit gestört wird, ein zweites, bei welchem man die nöthige Flüssigkeit, wie weiter beschrieben wird, direct in den rechten Vorhof durch die V. cava inferior aus einer speciellen Flasche hineinleiten lässt. Da nun auf diese Weise die beständige Füllung des Manometersystems mit Flüssigkeit und deren Druckschwankungen erzielt wurden, so konnte man schon die manometrische Registrirmethode in Anwendung bringen.

Allerdings können dabei nur die Zusammenziehungen der rechten Kammer registrirt werden. Dieser Umstand kann aber kaum den Werth des Verfahrens vermindern, da man ja meistens auch bei den Untersuchungen am nichtisolirten Herzen sich mit den Ergebnissen der Thätigkeit des einen, wenn auch des linken Ventrikels beschränkt. Die Methoden von Engelmann und Langendorff können in dieser Hinsicht kaum bevorzugt werden, da man dabei eigentlich nicht sagen kann, bei Thätigkeit welcher Kammer die erhaltenen Curven gewonnen sind. Die Registrirung der rechten Kammer hat andererseits am isolirten Herzen vor der linken den Vorzug, dass am isolirten Herzen die Energie der Thätigkeit der rechten Kammer oft viel stärker erscheint als die der linken; die rechte Kammer kann sich sogar stark und regelmässig zusammenziehen, während die linke sich kaum oder gar nicht bewegt, was bereits von Gross<sup>1)</sup>, Kuliabko<sup>2)</sup> u. A. beobachtet wurde.

Zur Speisung des isolirten Säugethierherzens benutzen wir folgende, in der beigelegten schematischen Zeichnung dargestellte, Vorrichtungen, die im Allgemeinen nach der wohlbekannten, von Langendorff angegebenen Methode construirt wurden.

Der Durchströmungsapparat besteht aus einem Druckgefäß und einem Flaschensystem, aus welchem die Speisungsflüssigkeit unter Druck von 100—120 mm Hg durch die Anschlussantile in die Aorta einfließt und durch die Coronargefäße u. V. cava nach aussen gelangt. Der Druck in der Luftflasche wird beständig durch Zufluss von Wasser aus einem circa 8—10 Liter fassenden mariotischen

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 264.

2) Ibid. Bd. 97 S. 539.

Gefäss, welches sich auf einer dem nöthigen Drucke entsprechenden Höhe befindet, automatisch regulirt<sup>1)</sup>).

Das Erwärmen der Speisungsflüssigkeit erfolgt bei unserer Versuchsanordnung zuerst in einem grossen mit Wasser gefüllten Gefäss, dessen Temperatur auf 38—40° C. gehalten wird, und dann wieder in der Nähe des Herzens in einem Glasschlangenrohr, welches sich in einem besonderen Gefäss mit Wasser von 38—39° C. befindet. Bei diesem Verfahren der Erwärmung wird erstens die Temperatur

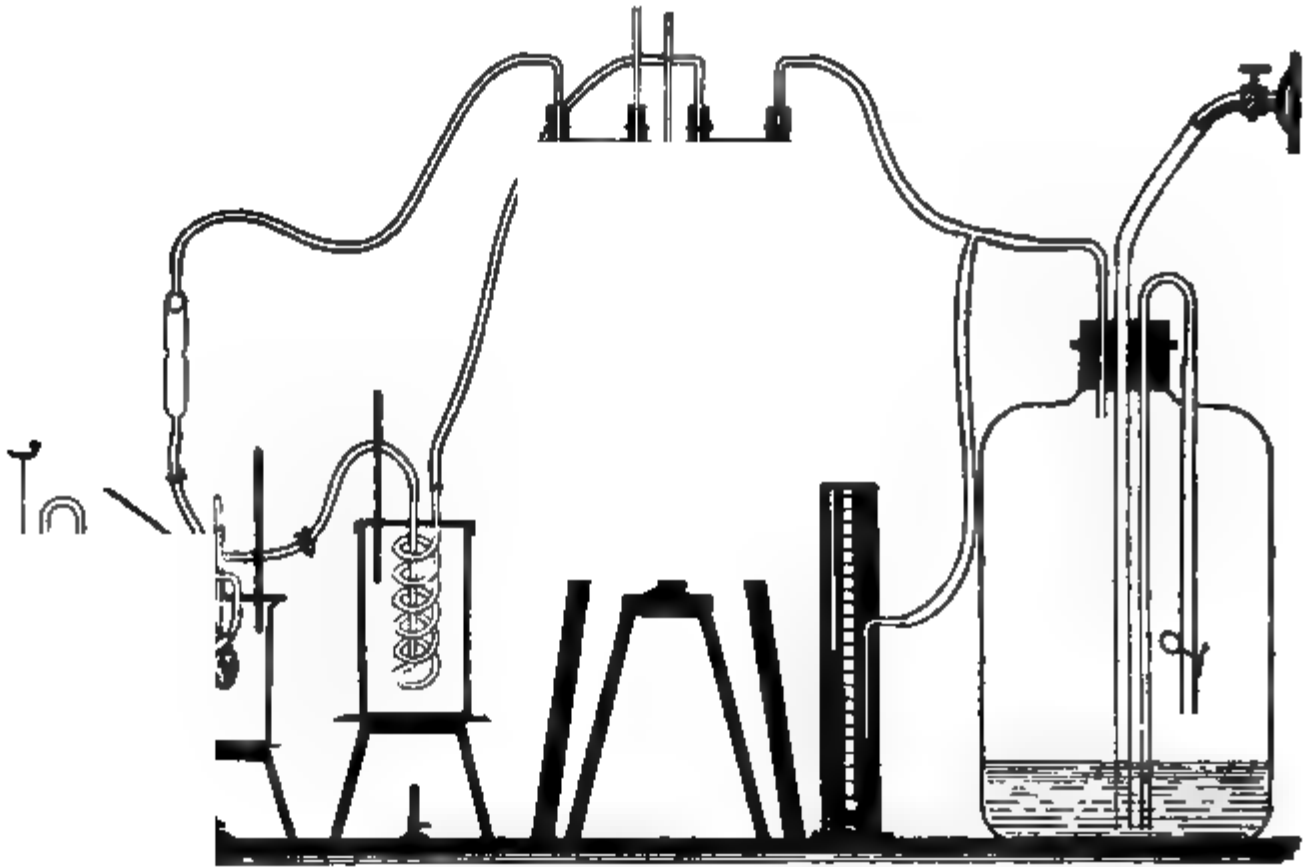


Fig. 1.

der in's Herz einfliessenden Flüssigkeit sehr wenig von der Durchflussgeschwindigkeit beeinflusst, was bei den Verfahren von Langendorff und besonders von Hering sehr leicht eintreten kann, und zweitens wird dabei das Herz der schädlichen Einwirkung der hohen Temperatur in Folge von Beschleunigung der Durchflussgeschwindigkeit vollständig entzogen, da die Temperatur der Wasserbäder höchstens auf 40° C. gebracht wird. In dem grossen Wasserbade befindet sich ausser dem Flaschensystem mit Speisungslösung noch eine specielle mit Ringer's Salzlösung gefüllte mariotische Flasche, die mit dem Druckgefäss nicht in Verbindung steht. Das

1) Diese Druckregulirungsvorrichtung ist auf der Zeichnung nicht dargestellt.

Wasserbad befindet sich in einer Höhe von 15–20 cm über der unteren Oeffnung der Anschlusscanüle. In Folge dessen fliesst die Salzlösung aus der Flasche unter einem beständigen Drucke von etwa 10–15 mm Hg in den rechten Vorhof durch die untere Hohlvene, die mit dem Schlauch der Flasche verbunden wird. Um den Rückfluss der Salzlösung aus dem Vorhofe während der Systole zu verhindern, ist der Schlauch der Flasche mit einem nach Perles angefertigten Glasventil versehen. Dieser Schlauch ist noch mit einem Thermometer in der Nähe des Herzens versehen. (Auf der Zeichnung nicht dargestellt.)

Die Regulirung der zum Herzen zufließenden Flüssigkeiten erfolgt mittelst Hoffmann's Schraubklemmen. —

Das Herz befindet sich während des Versuches in einer Wärmekammer, die aus einem Zinkblechdeckel und einem grossen Reagensglase besteht. Der Zinkdeckel ist an der Anschlusscanüle, die durch das Centrum des Deckels führt, befestigt. Das Reagensglas wird, nachdem das Herz in Verbindung mit dem Apparate gebracht ist, untergestellt und durch eine kleine Gasflamme erwärmt. Ausser der Oeffnung für die Anschlusscanüle befinden sich im Deckel noch Oeffnungen für ein Thermometer und für die beiden Schläuche des Manometers und der speciellen Flasche.

Die Registrirung der Herzschläge erfolgt mittelst eines Manometers von Boehm. Durch die mit einem Hahn versehene Oeffnung am oberen Ende des absteigenden Rohres des Manometers fliesst bei unserer Versuchsanordnung die Flüssigkeit aus dem Herzen nach aussen. Als Speisungsflüssigkeit diente uns meistens die von Locke angegebene Salzlösung. Die Speisungsflüssigkeit und das Druckgefäss werden mit Sauerstoff aus dem Bunzen'schen Gasometer nach Möglichkeit gesättigt.

Der Versuch wird auf folgende Weise ausgeführt. Nach Freilegung des Herzens des verbluteten Thieres werden die obere Hohlvene und die Gefässe des Aortenbogens unterbunden. Die Aorta und V. cava inferior werden mit Glascanülen versehen. Die Lungen werden nach Unterbindung der Wurzeln abgeschnitten. Das Herz wird ausgeschnitten und nach Befreiung von Blutgerinnseln mit dem Apparate in Verbindung gebracht. Man lässt Locke'sche Salzlösung durchfliessen, wobei das Herz bald zu schlagen anfängt. Währendem wird die Art. pulmonalis freigelegt, mit einer Canüle versehen und mit dem Manometerschlauch verbunden.

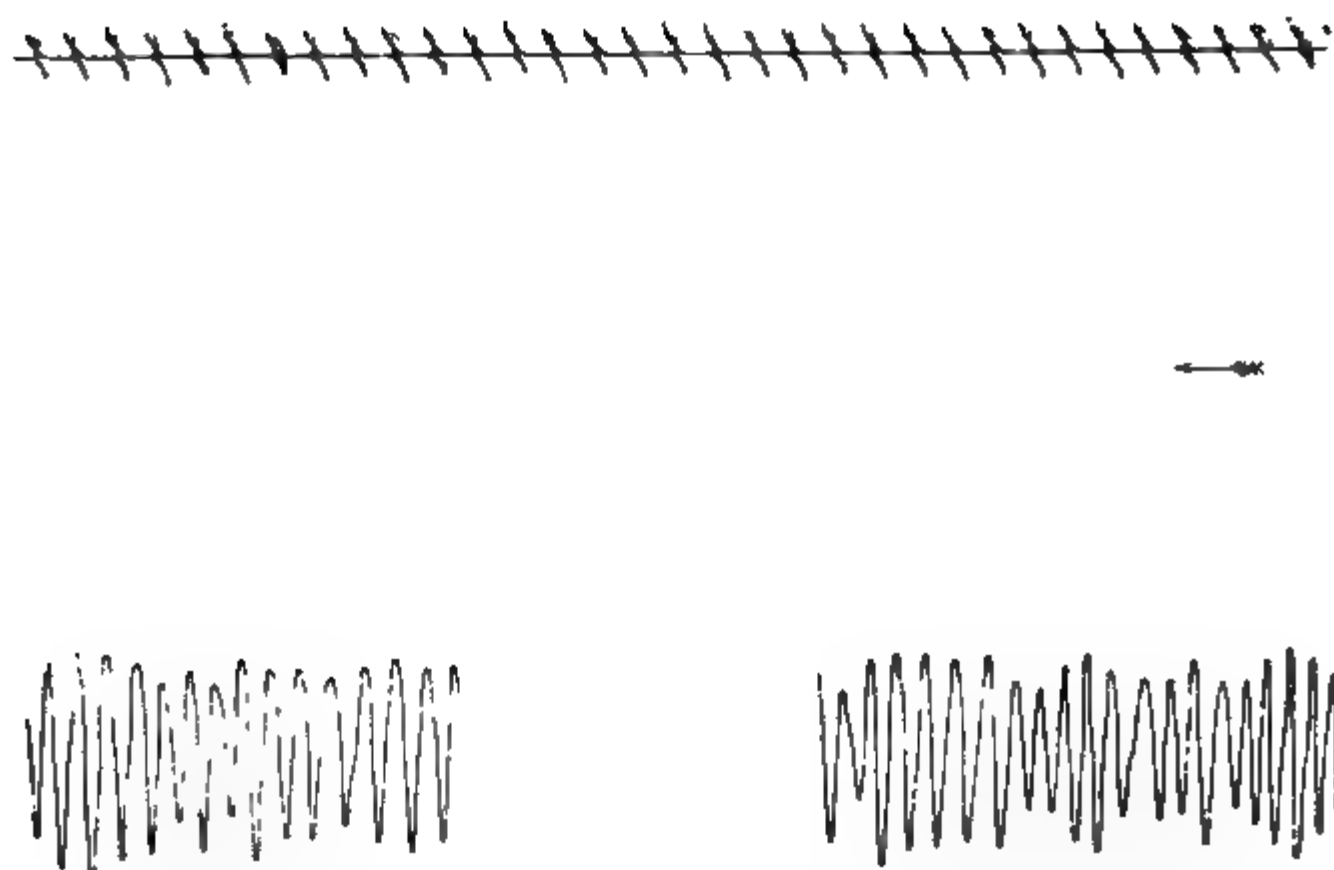


Fig. 2. Katzenherz. Bei niedrigem Drucke in der Art. pulmonalis. Locke's Salzlösung. (Von rechts nach links zu lesen.)

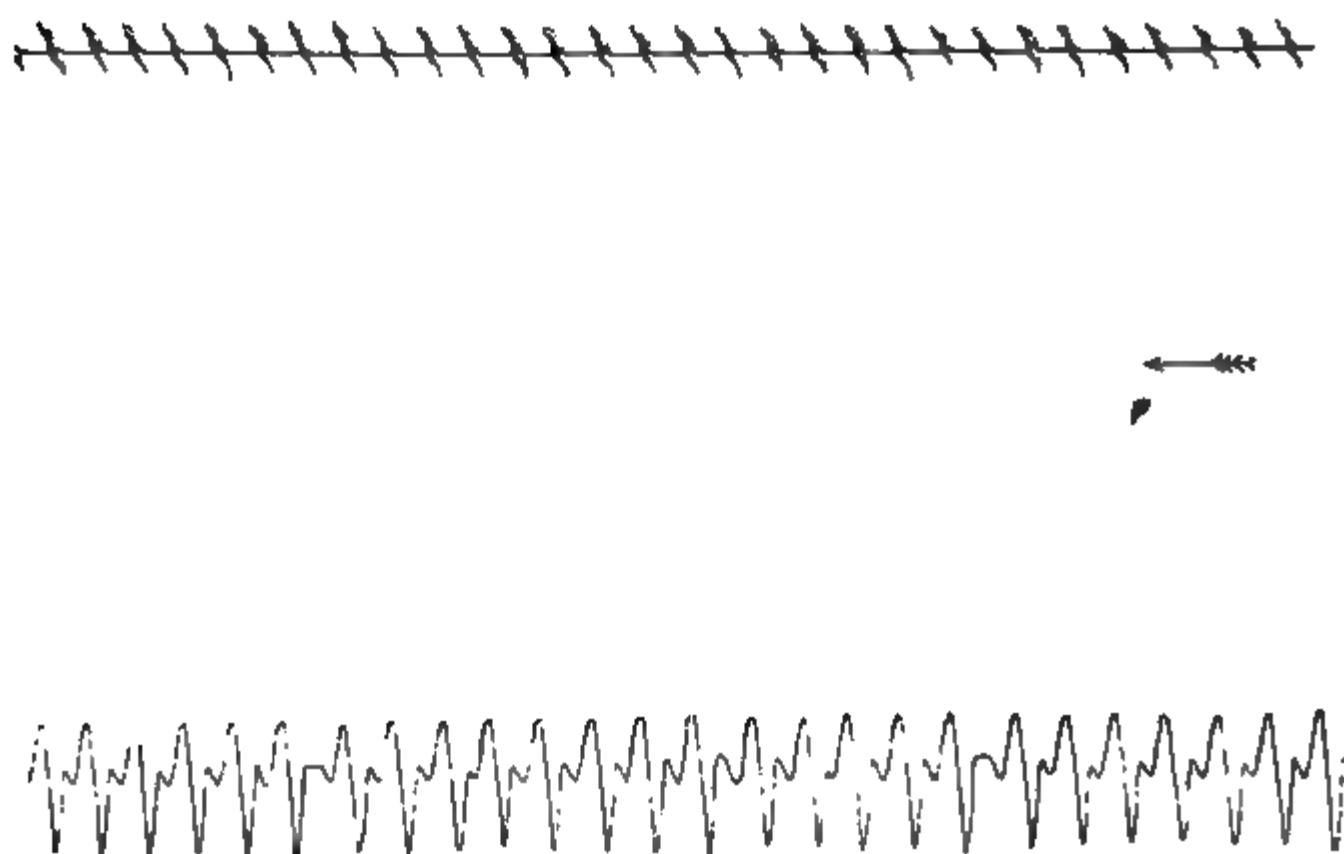
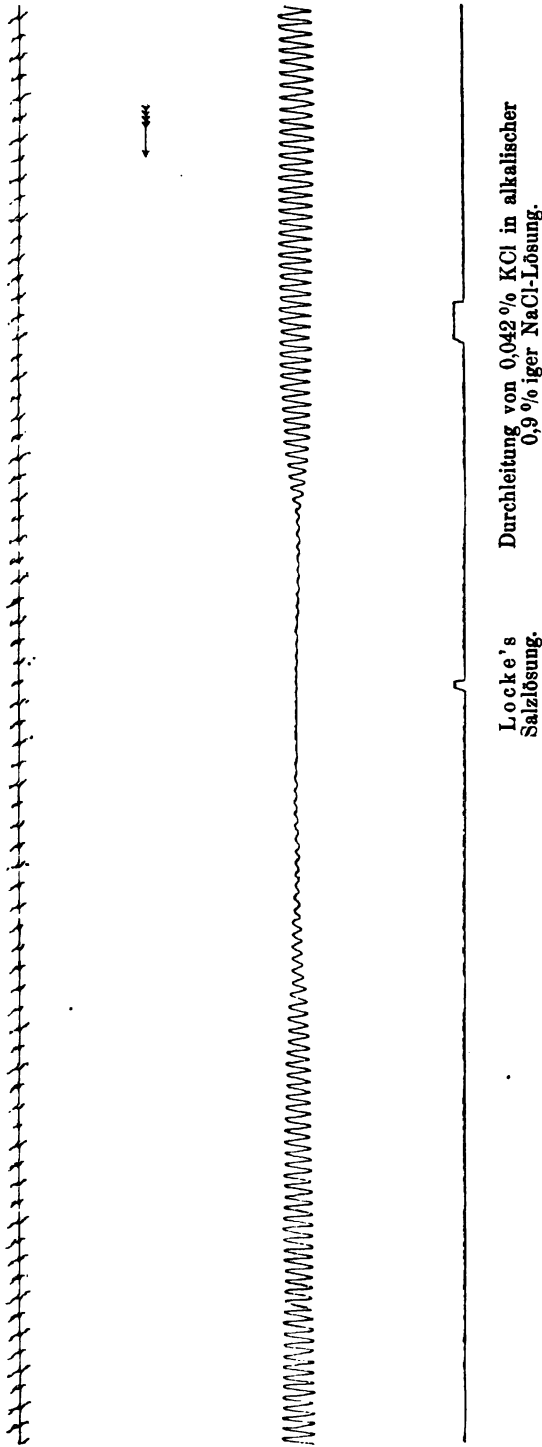


Fig. 3. Dasselbe Herz. Bei höherem Drucke in der Art. pulmonalis. Locke's Salzlösung.



Locke's  
Salzlösung.

Durchleitung von 0,042 % KCl in alkalischer  
0,9 % iger NaCl-Lösung.

Fig. 4. Katzenherz.

Die Flüssigkeit fliesst dabei aus der Aorta durch die Kranzgefässe in den rechten Vorhof, von wo sie durch die untere Hohlvene nach aussen gelangt. — Nach Eintreffen der regelmässigen Zusammenziehungen wird der Manometerhahn geöffnet und die untere Hohlvene mit dem Schlauche der speciellen Flasche verbunden, wonach das Herz in die Wärmekammer eingeschlossen wird. —

Jetzt fliesst die Flüssigkeit aus dem rechten Vorhof in die Kammer und gelangt durch die Art. pulmonalis in das Manometersystem und durch dessen Oeffnung nach aussen. —

Regulirt man nun den Zufluss aus der speciellen Flasche und den Abfluss aus der Manometeröffnung, so erhält man in Folge der Zusammenziehungen der rechten Kammer regelmässige Schwankungen des Quecksilbers im Manometer, die diese Zusammenziehungen recht gut registriren.

Als graphische Beispiele führe ich hier einige Curven bei, die an Katzenherzen gewonnen worden sind. —

Diese Methode der Registrirung bietet keinerlei Schwierigkeit; dieselbe erlaubt uns nicht nur die Contractionen des normal gespeisten, sondern auch des unter verschiedenen Einflüssen stehenden Herzens lange Zeit ununterbrochen zu registriren. —

#### Nachtrag bei der Correctur.

Bei weiteren Versuchen hat es sich erwiesen, dass das Herz sich stets vollkommener contrahirte, wenn wir folgende Veränderungen in der Versuchsanordnung anstellten:

1. Den Druck in der speciellen Flasche bis auf 1,5—2 mm Hg verminderten.
2. Das Glasventil von Perles durch ein Bunsen'sches Gummiventil ersetzen.

Ausserdem fanden wir die Function der Semilunarklappen der Art. pulm. sehr oft ungenügend und ersetzten dieselben durch ein zartes Bunsen'sches Gummiventil am Manometerschlauche; die Canüle wird dabei direct in den Ventrikel eingeführt.

---

## Untersuchungen über die Serumhüllen der Milchkügelchen.

Von

Dr. **W. Völtz,**

Assistent am zootechnischen Institut der kgl. landw. Hochschule Berlin.

Prof. C. Lehmann, Berlin, hatte bereits früher einige Untersuchungen über diesen Gegenstand angestellt und dabei wenig übereinstimmende Resultate gefunden, so dass er von einer Publikation absah. Besonders auffallend war, dass in den von ihm isolierten Serumhüllen bisweilen überraschend hohe Aschengehalte gefunden wurden, manchmal aber nicht. Gerade diesen Verhältnissen nachzugehen und deren Ursachen zu erforschen, hat anfangs meine Versuchsanstellung bestimmt. Bevor ich auf letztere eingehe, sei es mir gestattet, die Hauptansichten der Forscher in Kürze darzulegen, da meines Wissens eine ausreichende Literaturzusammenstellung über die bisherigen Forschungsergebnisse nicht vorliegt.

Die Theorien über das Wesen der die Milchkügelchen umgebenden Hüllen führen zurück auf die Haptogenmembran-Hypothese Ascherson's.

Im Laufe der Zeit sind eine Reihe weiterer Arbeiten veröffentlicht und Theorien aufgestellt worden, ohne dass unsere heutigen Kenntnisse über die Natur der Serumhüllen als zufriedenstellend bezeichnet werden könnten.

Die Milchkügelchen wurden von A. v. Leeuwenhoek 1697 entdeckt und zuerst beschrieben<sup>1)</sup>.

Der erste, welcher auf Grund von Versuchen die Frage nach der Entstehung der Serumhüllen zu beantworten suchte, war, wie gesagt, Ascherson<sup>2)</sup>. Ascherson brachte Olivenöl unter Schütteln in eine alkalische Lösung von Hühnereiweiss und beobachtete, dass die entstandenen Öltröpfchen mit einer Membran von Eiweiss um-

1) Philos. Transact. t. 9 p. 23.

2) Müller, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840 S. 53.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.



geben wurden, die sich oft in zierliche Falten legen und grosse Zähigkeit und Elastizität besitzen soll. Diese sogen. Haptogenmembran wäre die einzige Ursache der sphärischen Gestalt, welche die Fetttropfen in Pflanzen und Tieren zeigten, ferner in der Milch, wo Raspail<sup>1)</sup> bereits die Existenz einer häutigen Hülle um die Fettkügelchen vermutet hätte.

Mitscherlich, Woehler, Henle<sup>2)</sup>, Alex. Müller<sup>3)</sup> und andere nahmen ebenfalls an, dass die Fettkügelchen der Milch feine Hüllen von unlöslichem Kasein besässen.

Es wurden folgende Gründe für die Richtigkeit dieser Annahme angeführt:

1. Äther vermag das Fett der frischen Milch nicht ohne weiteres in Lösung zu bringen, wohl aber nach Zusatz von Essigsäure oder Ätzkali. Man könne diese Erscheinung nur dadurch erklären, dass der Äther, allein angewendet, das Fett der Milchkügelchen nicht berührte. Der Zusatz von Kaliumhydroxyd oder Essigsäure bewirke dagegen die Entfernung der Hülle, und könne man nunmehr auch die Lösung des Fettes durch Äther unter dem Mikroskop direkt verfolgen.

2. Aus getrockneten Milchkügelchen könne man das Fett durch Ätherbehandlung entfernen und behielte die Hüllen zurück.

3. müsse das Vorhandensein derartiger Hüllen angenommen werden, weil andernfalls das Fett der Milch zusammenfliessen würde, und das wäre doch erst bei der Butterung nach der mechanischen Zerstörung der Hüllen der Fall.

Bouchardat und Quevenne<sup>4)</sup> nahmen dagegen an, dass die Milchkügelchen nicht von Hüllen, dagegen von einer Kaseinlösung umgeben seien, da es ihnen niemals gelungen wäre, Teile zerstörter Hüllen wahrzunehmen.

Fraas bestritt ebenfalls das Vorhandensein von Serumhüllen, Soxhlet<sup>5)</sup> desgleichen.

In seiner Arbeit: „Über Emulsionsbildung“<sup>6)</sup> suchte Quincke

---

1) Schmidt's Jahrbücher Bd. 24.

2) Henle, Froriep's Notizen 1839 Nr. 223.

3) Müller, Chemische Untersuchungen aus dem Gebiet der Milchwirtschaft. Die landwirtschaftlichen Versuchsstationen Bd. 9. 1867.

4) Bouchardat et Quevenne, Du lait t. 2 p. 4. Paris 1857.

5) Die landwirtschaftlichen Versuchsstationen Bd. 19 S. 118. 1876.

6) Pflüger's Archiv Bd. 19.

nachzuweisen, dass die Emulsionsbildung rein physikalisch erklärt werden könne. Er zeigte, dass an den Grenzflächen der verschiedenen zähen, sich nicht mischenden Flüssigkeiten Oberflächenspannungen bestehen, die eben das Zustandekommen von Emulsionen bedingten, und die eventuell sehr bedeutend sein könnten. Unter Oberflächenspannung sei die Kraft (in Milligramm) zu verstehen, welche auf eine Strecke der Oberfläche von der Breite eines Millimeters ausgeübt wird. Quincke berechnete beispielsweise für die Oberflächenspannung

an der Grenze von Wasser und Luft . .	8,25 mg
„ „ „ „ Olivenöl und „ . .	3,76 „
„ „ „ „ Wasser und Olivenöl	2,30 „

Flüssigkeiten, die mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar sind, wie Alkohol, oder wässrige Salzlösungen bilden in Wasser keine Tropfen und hätten an der Grenzfläche mit Wasser die Oberflächenspannung gleich Null. Eine Emulsion käme z. B. dann zustande, wenn man Öl in eine Gummilösung bringt. Es würden die Öltröpfchen mit einer dünnen Schicht Gummilösung bekleidet, die durch Molekularkräfte an der Oberfläche festgehalten wird und das Zusammenfliessen der kleinen Öltröpfchen zu grösseren Tropfen verhindert.

Im Anschluss an diese Versuchsergebnisse Quincke's nahm man bis in die neueste Zeit an, dass die Fettkügelchen der Milch ebenfalls durch Molekularattraktion mit einer Eiweisslösung umgeben seien. Die Lösung des Milchfettes durch Äther nach Zusatz geringer Mengen KOH, Lab oder Essigsäure beruhe eben darauf, dass durch die genannten Substanzen die physikalische Beschaffenheit der Eiweisslösung geändert und somit nunmehr die direkte Berührung von Fett und Äther ermöglicht würde.

A. Danilewski und P. Radenhansen<sup>1)</sup> suchten die Eiweissstoffe der Milchkügelchen rein darzustellen. Zu dem Zweck wurde frische Milch bis zum Eintritt der alkalischen Reaction mit verdünnter Ammoniaklösung versetzt und sodann als Desinfiziens etwas Alkohol zugegeben und schliesslich in der Kälte filtriert. Die Milchkügelchen sollen bei dieser Behandlung auf dem Filter zurückbleiben; sie werden durch nochmaliges Auswaschen mit Ammoniak gereinigt. Der Filterrückstand wird dann entfernt, mit Alkohol verrieben und

---

1) Forschungen auf dem Gebiet der Viehhaltung H. 9. Bremen 1880.

mit warmem Äther entfettet. Die Eiweissstoffe der Milchkügelchen bleiben als weisses Pulver zurück, das noch weiter mit 1 ‰ HCl und 10 ‰ igem, schwach ammoniakalischem Alkohol behandelt und dann filtriert wird. Endlich wäscht man den Eiweisskörper mit starkem Alkohol aus und trocknet mit Äther. Die so gewonnene Substanz ist unlöslich in verdünntem Ammoniak, schwer löslich in verdünnten kaustischen Alkalien, enthält 3,48 ‰ alkalisch reagierender eisen-, calcium- und phosphorsäurehaltiger Asche, bildet beim Kochen mit 2 ‰ iger Natronlauge Schwefelmetall und gibt Millon'sche und Biuret-Reaktion. Der Schwefelgehalt betrug 1,31 ‰. Verfasser bezeichneten das die Fettkügelchen umgebende Eiweiss, das beim Butterungsprozess zertrümmert würde, als die stromaartige Grundlage der Milchkügelchen und ziehen den Schluss, dass letztere keine bläschenartigen Gebilde seien, sowie dass der Butterungsprozess in einem Austritt des Fettes aus den Milchkügelchen bestände. Das von den Verfassern in der Milch beobachtete Stroma-Albumin wird von ihnen als verflüssigte oder in Stücken abgerissene Überreste der sezernierenden Drüsenzellen angesehen.

Danilewski und Radenhausen haben meines Erachtens durch die vorstehende Arbeit den strikten Beweis für das Vorhandensein von Eiweissshüllen der Milchkügelchen nicht erbracht. Das bei der Isolierung der Milchkügelchen in Anwendung gekommene Verfahren kann nicht als einwandfrei bezeichnet werden. Vor allem leuchtet mir nicht ein, wie die Verfasser beweisen wollen, dass ihnen bei der oben geschilderten Methode die vollkommene Trennung der zur Substanz der Milchkügelchen gehörigen Eiweisskörper von den gelösten Proteinen der Milchflüssigkeit gelungen ist. Eine Verunreinigung der Substanz durch Kasein u. s. w. scheint mir um so weniger ausgeschlossen zu sein, als die Trennungs- sowie die Reinigungsmethode eine durchaus unsichere war. — Aber gesetzt auch den Fall, diese Trennung wäre gelungen, so besteht doch das isolierte Produkt durchaus nicht mehr aus der unveränderten Substanz der Serumbhüllen, denn letztere werden durch die mehrfache Einwirkung von Ammoniak und ausserdem Salzsäure, von welchen Körpern keiner als indifferent bezeichnet werden kann, mehr oder weniger verändert. Dass auch der gleichfalls zur Reinigung verwendete Äthylalkohol gewisse Bestandteile der Serumbhüllen löst, werde ich später zeigen.

Im Anschluss an die Versuche von Danilewski und Raden-

hausen suchte V. Storch<sup>1)</sup> die Milchkügelchen zu isolieren, wendete jedoch ein abweichendes Verfahren an. Nachdem nämlich die Versuche, die Fettkügelchen durch Wasser abzuschlemmen, missglückt waren, gelang die Trennung mit 33 %iger Rohrzuckerlösung. Die gewonnene Substanz wurde mit neuen reichlichen Mengen Wasser im Alfa-Baby-Separator zentrifugiert und vom Zucker befreit; nach Zusatz von etwas Essigsäure wird das Fett mit Äther entfernt. Auf dem Boden des Gefässes setzte sich ein gallertartiger, etwas schleimiger Niederschlag ab, der isoliert wurde. Getrocknet stellte derselbe ein feinflockiges, weissgraues, sehr hygroskopisches Pulver dar, das sich in starken Säuren und Alkalien löste und Eiweissreaktion ergab. Aus der salzsauren Lösung konnte eine reduzierende Substanz gewonnen werden. Die bei der Reduktion von Fehling'scher Lösung erhaltene Kupfermenge betrug in drei Präparaten, für 100 g aschefreier Substanz berechnet, im Mittel 6,48 g. Der Stickstoffgehalt betrug in zwei Präparaten 14,79 und 14,74 %, auf aschefreie Substanz berechnet. Der Aschengehalt variierte zwischen 6 und 8 %. Die Hülle der Milchkügelchen sei hiernach nicht als eine Verunreinigung mit Kasein oder Eiweiss aufzufassen, sondern als eine schwer lösliche, der Muzingruppe angehörige Substanz. Die Färbung der Milchkügelchen gelang mit wässerigen Lösungen von Pikrokarmine und Nigrosin. Verfasser zieht den Schluss, dass die Hülle aus zwei Schichten bestände, von denen die den Fettkügelchen unmittelbar aufliegende eine grössere Zähigkeit besitzen soll.

Aus der vorstehenden Literaturzusammenstellung dürfte hervorgehen, dass die Anschauungen über das Wesen der Hüllen der Milchkügelchen noch keineswegs geklärt sind, es dürfte daher eine nochmalige Bearbeitung der Frage aussichtsvoll erscheinen; um so mehr, als gerade die Versuche Ascherson's und Quincke's, also der Forscher, deren Hypothesen nacheinander die meisten Anhänger gefunden hatten, gar nicht mit Milch, sondern mit anderen Substanzen angestellt waren, so dass die Annahme recht nahe liegt, die aus jenen Arbeiten gezogenen Schlüsse könnten nicht ohne weiteres auch auf die Milchkügelchen ausgedehnt werden, ein Einwand, dessen Berechtigung ja auch durch die Arbeiten von V. Storch vollauf bestätigt ist.

---

1) Biedermann's Centralblatt 1897 S. 562 und Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie 1897 S. 273.

Auf Anregung und mit Unterstützung meines hochverehrten Lehrers und Chefs Prof. Dr. C. Lehmann, wie oben gesagt, unterzog ich die Frage nach der Entstehung, dem Bau und der chemischen Zusammensetzung der die Milchkügelchen umgebenden Hüllen einer erneuten Untersuchung, besonders auch im Hinblick auf die Versuche von V. Storch, dessen Methode zur Isolierung der Milchkügelchen ebenfalls nicht einwandfrei ist. Ich will die Arbeit von V. Storch erst am Schluss meiner Ausführungen einer kritischen Besprechung unterwerfen, aus Gründen die sich im Laufe meiner Arbeit ergeben werden.

Es gibt theoretisch offenbar zwei Möglichkeiten, die Existenz der Serumhüllen nachzuweisen, und zwar 1. die einwandfreie Isolierung der Hüllen und 2. der mikroskopisch-mikrochemische Nachweis derselben. Auf beiden Wegen sind wir zum Ziel gelangt.

Es war Prof. Dr. C. Lehmann schon früher gelungen, eine Methode zu finden, welche vor den von Danilewski und Radenhausen, sowie auch von V. Storch angewendeten Methoden wohl den Vorteil besitzt, ausserordentlich einfach zu sein, und ausserdem ohne Zusatz von Chemikalien (mit Ausnahme eines Desinfiziens), welche mehr oder weniger verändernd auf die chemische Zusammensetzung der die Serumhüllen aufbauenden labilen Substanzen einwirken können, die Gewinnung der Hüllen ermöglicht. —

Die Berechtigung dieser Methode ist durch besondere Versuche geprüft worden, auf die ich später näher eingehen werde.

Es sei jedoch gleich hier bemerkt, dass auch diese Methode nicht darauf Anspruch machen kann, die natürliche Beschaffenheit der Serumhüllen in der Milch selbst vollständig zu erhalten, da der genaue Vergleich der analytischen Zahlen stets weitgehende Veränderungen der einzelnen Bestandteile auf Grund minimaler Einwirkungen in wechselndster Richtung bedingt.

Die Versuchsanstellung war folgende: Frische, mit 0,1 % NaFl, oder 0,08 % Thymol, oder 0,1 % Salizylsäure, oder 1 % Borsäure desinfizierte Kuhmilch wurde bis zu etwa 10 cm Höhe mittelst eines Glasrohres, das sich am Grunde trichterartig erweiterte (um schädliche, d. h. mischende Strömungen zu verhüten), vorsichtig unter eine Wassersäule von etwa 50 cm Höhe geleitet. Im Falle Leitungswasser zur Verwendung kam, wurden die in Lösung befindlichen Kalksalze desselben durch eine titrierte Menge oxalsauren Kalis ausgefällt, um eine Bereicherung der aufsteigenden Serumhüllen an Kalk auszuschliessen. Dem Wasser

wurde ausserdem eine der Milch entsprechende Menge eines Desinfiziens zugesetzt. Die spezifisch schwerere Milch drückt die Wassersäule entsprechend höher und setzt sich ziemlich scharf gegen dieselbe ab. Die betreffenden Gefässe werden sodann bedeckt, um ein Bestauben der Wasseroberfläche zu verhüten. Meist nach 12 stündigem Stehen werden die inzwischen über die Wassersäule gestiegenen Milchkügelchen mittelst Saughebers oder Schöpflöffels entfernt. Da die Milchkügelchen während des immerhin mehrere Stunden dauernden Aufsteigens durch die Wassersäule unausgesetzt von allen Seiten vom Wasser umspült werden, so ist wohl anzunehmen, dass hierdurch die ihnen anhaftenden Bestandteile aus der Milchflüssigkeit entfernt werden. Auch habe ich mich davon überzeugt, dass, wenn statt unter Wasser unter sehr schwacher Alkali-, Borax- oder Säurelösung abgerahmt wird, Milchkügelchen mit eiweissähnlichen Hüllen gewonnen werden. Die gewonnenen Milchkügelchen wurden mit dem gleichen Volum Alkohol (nur bei den ersten Versuchen) versetzt und filtriert. Der Zusatz von Alkohol erwies sich anfangs als notwendig, weil andernfalls die Filtration sehr lange Zeit in Anspruch genommen hätte und infolgedessen die Substanz durch die Tätigkeit von Mikroorganismen mehr oder weniger zersetzt worden wäre. — Das Filter mit dem Rückstand wird nun im Trockenschrank bei 50—60° C. getrocknet, und gleichzeitig fliesst hierbei die Hauptmenge des Fettes ab. Der Rest wird mittelst des Soxhlet'schen Ätherextraktionsapparates extrahiert. Auf dem Filter bleiben die Hüllen der Milchkügelchen als weisse oder gelblichweisse Koagula oder Blättchen zurück, mikroskopisch noch die Kugelform erkennen lassend. Nach weiteren 24 Stunden werden die später aufgestiegenen Fettkügelchen als zweite Portion gewonnen und gesondert aufbewahrt; dasselbe geschieht mit den am dritten, vierten, fünften u. s. w. Tage auf der Wasseroberfläche erschienenen Milchkügelchen, bis schliesslich nur noch so wenige aufsteigen, dass eine Analyse derselben nicht mehr ausgeführt werden kann. Aus letzterem Grunde sah ich mich auch wiederholt genötigt, die Milchkügelchen von zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen zusammenzutun, um auf diese Weise eine für die Analyse ausreichende Menge zu erhalten. Es ist das übrigens aus jedem der folgenden Versuche ersichtlich. Von 1 Liter Milch erhielt ich 0,53—0,78 g Serumhüllen-Trockensubstanz. Die Erwägung, dass die zu verschiedenen Zeiten aufsteigenden Milchkügelchen verschiedenen Ursprungs sein könnten,



bestimmte mich, den über die Wassersäule gestiegenen Rahm nach gewissen Zeitabschnitten abzuhebern und die dazu gehörigen Serumhüllen gesondert zu analysieren. Fernerhin wollte ich bei dieser Versuchsanordnung festzustellen versuchen, ob das Wasser und die darin suspendierte Kohlensäure bei längerer Versuchsdauer lösend auf gewisse Bestandteile der Serumhüllen einwirkten, etwa durch Überführen von Calciumkarbonat in Calciumbikarbonat.

Bei Beginn meiner Arbeiten im Winter 1897/98 fand ich bereits Serumhüllen vor, die Prof. Lehmann auf die eben geschilderte Art isoliert hatte. In bezug auf die Analysen möchte ich bemerken, dass, wie auch die folgenden Tabellen ergeben, manche Bestimmungen aus Mangel an Substanz nicht auf alle Stoffe ausgedehnt werden konnten. Es darf mir ferner wohl verstattet sein, einige Analysen trotz geringerer Genauigkeit (zu wenig Substanz) mitzuteilen, da es sich vielfach doch nur um Annäherungswerte handeln kann. Ein Annäherungswert ist wegen der ausserordentlich variablen Zusammensetzung der Serumhüllen, wie sich aus den folgenden Versuchen ergeben wird, in vielen Fällen zur Orientierung genügend.

Zur Veraschung wird die Substanz in Porzellanschiffchen in ein Kaliglasrohr gebracht, das sich in einem Verbrennungsofen befindet; die Oxydation erfolgte am schnellsten bei sehr schwacher Rotglut unter Durchleitung von Wasserdämpfen +  $\text{HNO}_3$ , die Asche wurde vollständig weiss. Bei späteren Versuchen verkohlte ich auch die Substanz mit kleiner Flamme im Porzellantiegel; dann liess ich erkalten und setzte konzentrierte Salpetersäure zu, die dann auf dem Wasserbade verdampft wurde. Schliesslich wurde vorsichtig verascht. Auch hierbei erhielt ich eine ganz weisse Asche.

In den ersten beiden der nun folgenden Tabellen ist der Trockensubstanzgehalt der Serumhüllen nicht angegeben. Ich hatte diese Bestimmung bei den ersten Versuchen nicht ausgeführt. Nach Beendigung derselben ermittelte ich in der übrig gebliebenen Substanz einen durchschnittlichen Trockensubstanzgehalt von 92,48 %, der auch im einzelnen Fall nahezu richtig sein dürfte, da der Trockensubstanzgehalt der Serumhüllen bei der einheitlichen Methode der Versuchsanstellung und wie in sämtlichen folgenden Versuchen durch die Analyse bestätigt wird, nur unerheblichen Schwankungen unterworfen ist.

Die in den folgenden beiden Tabellen mit I bezeichneten Serumhüllen entstammen den innerhalb der ersten 12 Stunden auf-

gestiegenen Milchkügelchen; die mit II bezeichneten sind am folgenden Tage (innerhalb der nächsten 24 Stunden) aufgestiegen, die Serumphüllen Nr. III am nächsten Tage u. s. f. In bei Beginn meiner Arbeiten schon vorhandenen Serumphüllen fand ich bei etwa 92 % Trockensubstanz, auf letztere berechnet, folgenden N- und Aschengehalt:

Tabelle I.

Serum- hüllen	N	Asche	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO	In der Asche	
					P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO
I	—	46,32 %	—	—	—	—
II	—	45,15 %	15,50 %	16,88 %	34,02 %	37,73 %
III	10,32 %	—	—	—	—	—
IV	11,20 %	—	—	—	—	—

In der Substanz aus zwei weiteren Versuchen, die ebenfalls von Prof. Lehmann angestellt waren, und bei denen als Desinfiziens Thymol resp. Borsäure verwendet worden war, fand ich in ersterem Fall 18,52 % Asche und 2,13 % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in der Trockensubstanz. Die Serumphüllen des zweiten Versuchs enthielten 5,53 % Asche und 1,37 % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in der Trockensubstanz.

Schon bei diesen drei Versuchen wurden also sehr erhebliche Schwankungen in der Zusammensetzung der Serumphüllen gefunden, die übrigens nur zum geringsten Teil auf die Verwendung verschiedener desinfizierender Stoffe zurückgeführt werden können. Die abweichende Zusammensetzung ist vielmehr bedingt durch die Verwendung verschiedener Milchproben und kann, wie die folgenden Befunde ergeben werden, noch sehr viel beträchtlicher sein.

Im Wintersemester 1897/98 nahmen meine Versuche ihren Anfang.

#### I. Versuch. (Vom 2.—12. März 1898.)

Am 2. März 1898, 9<sup>h</sup> abends, wurden 20 Liter einer mit 0,1 % NaFl versetzten Vollmilch unter eine Wassersäule geleitet. Dem Leitungswasser war vorher 1% Borsäure zugesetzt und der Kalk mit Kalioxalat ausgefällt worden. Die Gewinnung der Milchkügelchen auf der Wasseroberfläche erfolgte in sieben verschiedenen Portionen, und zwar am 3., 4., 5., 7., 8., 10. und 12. März. Gefunden wurden in den nach Alkoholzusatz gewonnenen Hüllen der Milchkügelchen I—VII nach Tabelle II in Prozenten der Trockensubstanz (Trockensubstanz 92 %):



Tabelle II.

Serum- hüllen	Asche	Organ. Sub- stanz	N	CaO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	In 100 organ. Subst. N	In 100 Asche			
							P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca	CaO
I	44,87	55,13	3,98	25,76	0,71	7,27	0,34	1,57	41,01	57,42
II	45,28	54,72	3,07	28,40	0,67	5,60	0,33	1,49	44,80	62,72
III	44,98	55,02	4,45	—	3,15	8,10	1,53	7,01	—	—
IV	—	—	6,63	—	—	10,63	—	—	—	—
V	37,62	62,38	—	24,05	—	—	—	—	45,67	63,94
VI	verloren gegangen						—	—	—	—
VII	11,27	88,73	10,66	—	3,88	12,01	7,54	34,52	—	—

Auffallend ist zunächst der hohe Gehalt der Serumphüllen an Aschenbestandteilen, unter denen wiederum, und zwar besonders bei der an den ersten Versuchstagen gewonnenen Substanz, der Kalk bei weitem vorwiegt. Dagegen ist der Gehalt an Phosphorsäure zunächst gering. Dasselbe gilt auch für den N-Gehalt der Substanz, der, auch auf die organische Substanz bezogen, weit hinter den von V. Storch gefundenen Werten zurückbleibt. Es scheint übrigens auch für die späteren Tage des Versuchs eine gewisse Korrelation zwischen dem N- und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Gehalt zu bestehen, denn während an den ersten beiden Tagen sowohl P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> als auch Eiweisskörper in relativ nur geringen Mengen gefunden wurden, nimmt der Gehalt der Hüllen hieran um so mehr zu, je später dieselben gewonnen wurden, während der Aschengehalt kontinuierlich abnimmt. Diese Verhältnisse werden bei den folgenden Versuchen, welche ich nach längerer Unterbrechung anstellte, noch schärfer hervortreten.

Um genauere Resultate zu erhalten, bestimmte ich von jetzt ab regelmässig auch den Trockensubstanzgehalt der Serumphüllen. Die Abrahmung nahm ich in den 44 Liter fassenden Swartz'schen Gefässen vor; unter eine Wassersäule von 0,45 m Höhe wurden regelmässig 10 Liter Milch geleitet.

## II. Versuch. (Vom 1.—12. März 1899.)

Beginn des Versuches am 1. März abends 9 h. Unter das vorher mit Kalioalat und 1 % Borsäure versetzte Leitungswasser wird die Milch, der als Desinfiziens 0,1% in 60%igem Alkohol gelöster Salicylsäure zugesetzt war, geleitet.

Die in der Zeit vom 2.—12. März über die Wassersäule gestiegenen Milchkügelchen werden in 24 stündigen Abschnitten in elf Portionen gewonnen, sofort mit dem gleichem Volum eines 93 %igen Äthylalkohols versetzt, gesondert filtriert, wie oben angegeben bei 50° C. getrocknet, mit Äther extrahiert und der Filtrerrückstand analysiert.

Um einen event. Einfluss des von den Serumbüllen eingeschlossenen Fettes auf das frühere oder spätere Aufsteigen der Milchkügelchen zu erkennen, bestimmte ich mit einem Thermometer, das 0,1° Einteilung besass, bei den einzelnen Portionen die Schmelz- und Erstarrungspunkte des zugehörigen Fettes, die ich in die folgende Tabelle III ebenfalls eingetragen habe.

Tabelle III.

Serum- hüllen	In 100 Trockensubstanz							In 100 organ. Substanz N
	Asche	organ. Substanz	N	Ca	CaO	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
I	25,01	74,99	7,90	10,02	14,03	0,20	0,90	10,53
II	—	—	—	—	—	—	—	—
III	—	—	—	—	—	—	—	—
IV	7,40	92,60	—	—	—	0,18	0,84	—
V	—	—	—	—	—	—	—	—
VI	4,57	95,43	—	—	—	0,53	2,42	—
VII	—	—	11,36	—	—	—	—	—
VIII	13,65	86,35	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	11,65	—	—	—	—	—
X	10,92	89,08	—	—	—	0,50	2,80	—
XI	9,68	90,32	—	—	—	—	—	—

Serum- hüllen	In 100 Asche				Schmelz- punkt des zugehörigen Fettes	Erstarrungs- punkt des zugehörigen Fettes
	Ca	CaO	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		
I	39,87	55,82	0,78	3,61	31,55	21,9
II	37,04	51,85	—	—	32,1	21,5
III	—	—	—	—	32,1	21,5
IV	—	—	2,46	11,25	32,42	20,3
V	—	—	—	—	33,25	20,25
VI	—	—	10,58	48,43	32,9	19,9
VII	—	—	—	—	32,7	19,8
VIII	—	—	—	—	32,61	20,0
IX	—	—	—	—	—	—
X	—	—	4,59	21,03	31,60	20,4
XI	—	—	5,96	26,85	—	—

Auch bei dem vorstehenden Versuch nimmt der Aschengehalt der Serumbüllen an den ersten Tagen kontinuierlich ab, nämlich von 25,01 % bei Hüllen I bis zu 4,57 % bei Hüllen VI. Bei Hüllen VIII steigt dagegen der Gehalt an Mineralsubstanzen wieder bis zu 13,65 % an, um dann bei X und XI auf 10,92 resp. 9,68 % abzusinken. Diese Zunahme der an den letzten Versuchstagen gewonnenen Hüllen an Aschenbestandteilen gegenüber Hüllen Nr. VI scheint mir den etwaigen Einwand zu widerlegen, dass spätere

Minderbefunde im Aschengehalt nur auf Lösung von Mineralbestandteilen zurückzuführen wären. Allerdings könnte man auch daran denken, dass die prozentische Erhöhung der Asche zu erklären sei durch die Lösung von organischer Substanz, welche dann allerdings befremdlich spät einsetzen müsste. N- und P-Gehalt steigt auch bei diesem Versuch an den späteren Tagen sehr erheblich an.

Die Schmelzpunktbestimmungen ergaben keine belangreichen Unterschiede des früher oder später abgerahmten Fettes. Es steigt nämlich die Kurve der Schmelzpunkte von  $31,55^{\circ}$  bei der ersten Portion bis zu  $33,25^{\circ}$  bei dem von den Serumhüllen V eingeschlossenen Fett an, um dann wieder bis zu  $31,60^{\circ}$  (X), also nahezu dem ersten Wert, abzusinken.

Die Kurve der Erstarrungspunkte dagegen fällt von  $21,9^{\circ}$  (I) bis zu  $19,8^{\circ}$  (VII) und steigt dann wieder langsam bis zu  $20,4^{\circ}$  (X) an; es entsprechen somit nahezu die höchsten Schmelzpunkte den niedrigsten Erstarrungspunkten und umgekehrt. Die später aufgestiegenen Milchkügelchen sind deutlich mikroskopisch nachweisbar von kleinerem Durchmesser als die grossen, entsprechend der Tatsache, dass sie infolge ihrer relativ grösseren Oberfläche in der Milchflüssigkeit beim Aufsteigen einen grösseren Widerstand erfahren als die grösseren Fettkügelchen der Milch.

Um die durch die Behandlung der Serumhüllen mit Alkohol in das Filtrat übergegangene Substanz zu bestimmen, destillierte ich den wasserhaltigen Alkohol vom Filtrat ab, extrahierte das Fett im Soxhlet'schen Extraktionsapparat mit Äther und analysierte den Filterrückstand. Derselbe hatte folgende Zusammensetzung:

Tabelle IV.

77,27 % Trockensubstanz		In der Trockensubstanz:	
1,20 % N		1,55 % N	
u. zw. {	0,81 % Reineiweiss-Stickstoff <sup>1)</sup>	u. zw. {	1,05 % Reineiweiss-Stickstoff
	0,39 % Amid-Stickstoff		0,50 % Amid-Stickstoff
	0,73 % CaO		
	0,38 % P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		

Es ist hiermit doch bewiesen, dass durch die Behandlung der Milchkügelchen mit Alkohol gewisse Bestandteile der Hüllen gelöst, sie selbst also ein wenig verändert werden. Denn war es auch sicher

1) Bestimmt nach der Stutzer'schen Kupferoxydhydrat-Methode.

nicht absolut zu vermeiden, dass einige Milchkügelchen mit ihren Hüllen in das Filtrat übergingen, so zeigt doch der niedrige N-Gehalt von 1,55 %, dass der wesentliche Teil der im Filtrat gefundenen Trockensubstanz aus einem besonderen Stoffe, und zwar einem solchen, der erst durch Alkohol gelöst sein konnte, bestand.

Ausserdem enthielt die Asche eine nicht ermittelte, aber nur kleine Menge Borsäure, die dem Wasser als Desinfiziens zugesetzt worden war. Das aus dem alkoholischen Filtrat durch Ätherbehandlung gewonnene Fett rührte eben auch teilweise her von durch das Filter gegangenen Milchkügelchen.

Es schmolz bei 30,0 °  
und erstarrte bei 20,20 °.

Von den stickstoffhaltigen Substanzen der Serumbüllen (ich analysierte zu dem Zweck die Hüllen der am 2. März, also innerhalb der ersten 12 Stunden, aufgestiegenen Milchkügelchen) wurden 94,96 % durch Kupferoxydhydrat gefällt; 5,04 % gingen in das Filtrat über.

Bei den sämtlichen folgenden Versuchen vermied ich den Zusatz von Alkohol zu der Substanz. Die Filtration gelang unter Anwendung einiger Vorsichtsmassregeln (Zurückgiessen des ersten Filtrates u. s. w.) auch ohne Alkoholzusatz in genügender Weise.

### III. Versuch. (Vom 15.—27. März 1899.)

Zusatz von oxalsaurem Kali zum Leitungswasser, ausserdem als Desinfiziens 0,08 % Thymol in Milch und Wasser. Am 15. März, abends 9<sup>h</sup>, wird die Milch unter Wasser geleitet. Die Milchkügelchen werden am 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 24. und 27., also in neun Portionen, über der Wassersäule gewonnen. Nach der Filtration fand die Weiterbehandlung wie beim zweiten Versuch statt.

Da die Substanz der am 21. und 22. März gewonnenen Serumbüllen nur dazu ausreichte, je eine N-Bestimmung auszuführen, schöpfte ich nunmehr den Rahm erst nach zwei weiteren Tagen, also am 24. März, über der Wassersäule ab und den Rest nach weiteren drei Tagen, am 27. März; ich erhielt infolgedessen entsprechend mehr Substanz, so dass es mir ermöglicht wurde, ausser der N-Analyse auch Asche- und  $P_2O_5$ -Bestimmungen auszuführen. Schmelz- und Erstarrungspunkte des zugehörigen Fettes wurden in diesem Versuch ebenfalls ermittelt.

In den Serumbüllen wurde gefunden:

Tabelle V.

Serum- hüllen	In 100 Trockensubstanz							In 100 organ. Substanz N
	Asche	organ. Substanz	N	Ca	CaO	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
I	34,47	65,53	5,64	12,53	17,54	0,19	0,86	8,61
II	39,07	60,93	4,36	15,76	22,07	0,24	1,09	7,30
III	16,14	83,86	8,55	—	—	0,52	2,38	10,20
IV	verloren gegangen							—
V	7,08	92,92	11,01	—	—	—	—	11,85
VI	—	—	9,94	—	—	—	—	—
VII	—	—	10,01	—	—	—	—	—
VIII	6,20	93,78	9,93	—	—	0,57	2,61	10,58
IX	7,03	92,97	10,03	—	—	0,32	1,40	10,79

Serum- hüllen	In 100 Asche				Schmelz- punkt des zugehörigen Fettes	Erstarrungs- punkt des zugehörigen Fettes
	Ca	CaO	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		
I	35,53	49,74	0,55	2,54	30,0	20,03
II	40,34	56,48	0,63	2,89	30,45	18,43
III	—	—	3,14	14,40	30,50	18,53
IV	verloren gegangen				30,78	17,93
V	—	—	—	—	30,40	19,17
VI	—	—	—	—	30,40	19,95
VII	—	—	—	—	30,20	18,51
VIII	—	—	9,25	42,10	30,75	19,65
IX	—	—	4,24	19,42	30,12	19,94

Auch dieser Versuch bestätigt im grossen und ganzen die aus den vorigen Versuchen gezogenen Schlussfolgerungen. Wenn wir zunächst von dem zweiten Versuchstage absehen, findet eine Abnahme des Aschengehalts von 34,47 % am ersten Tage bis zu 6,20 % bei Serumhüllen VIII statt. Am letzten Tage wurde wieder eine geringe Menge Asche mehr gefunden. Der N-Gehalt der organischen Substanz steigt von 8,61 % am ersten Tage bei den Hüllen Nr. V bis zu 11,85 % an; an den letzten beiden Tagen sinkt derselbe wieder etwas (auf 10,58 resp. 10,79 %) ab. Auch der P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Gehalt, der am ersten Tage nur 0,86 % der Substanz betrug, nimmt kontinuierlich bis zu 2,61 % bei den Hüllen des achten Tages zu; am letzten Tage ist dagegen eine Abnahme (1,40 %) zu konstatieren, parallel einer Zunahme der Gesamtasche.

Was nun die schon bei meinem ersten Versuch gefundene und jetzt ebenfalls sich ergebende Tatsache anbelangt, dass die Serum-

hüllen des zweiten Tages den höchsten Aschen- und den geringsten N-Gehalt besitzen, so müssen wir uns einstweilen mit der Konstatierung derselben begnügen; ob die sogenannten Nasse'schen Rahmkugeln auf den geringeren Aschengehalt der zuerst gewonnenen Portion einen Einfluss haben, oder ob die Rahmflocken mechanisch eingeschlossene Milchserumbestandteile mit an die Wasseroberfläche bringen, mag dahingestellt bleiben. Letzteres ist wohl das wahrscheinlichere, denn es ist kaum eine Milch zu finden, welche nach einigem Stehen nicht einen Teil der Milchkügelchen agglomeriert als sogenannte Rahmflocken enthielte.

Die Schmelzpunkt- und Erstarrungspunkt-Kurven des Butterfettes verlaufen zunächst in analoger Weise wie beim zweiten Versuch. Vom 5. bis zum 7. Tage sinkt die Schmelzpunktkurve dagegen ab, um am 8. Tage nahezu wieder den höchsten Punkt zu erreichen und zum Schluss noch einmal wieder abzusinken. Die Differenzen zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Schmelzpunkt sind bei diesem Versuch viel geringer als bei Versuch II. Für die Erstarrungspunkte gilt im wesentlichen dasselbe, was ich darüber im zweiten Versuch gesagt habe.

Schon aus den vorstehenden Daten geht mit Sicherheit hervor, dass die Zusammensetzung der die Fettkügelchen der Milch umgebenden Hüllen ausserordentlichen Schwankungen unterworfen ist, und zwar finden wir derartige Abweichungen nicht nur zwischen den früher und den später aufsteigenden Hüllen derselben Milch, sondern auch die aus der Milch verschiedener Tiere derselben Art isolierten Serumhüllen sind unter im übrigen gleichen Verhältnissen (gleicher Versuchsanstellung, gleicher Temperatur, Jahreszeit u. s. w.) ebenfalls von sehr abweichender Zusammensetzung. Es schwankte beispielsweise bei den vorstehenden Versuchen der Aschengehalt der Serumhüllen zwischen

	4,57	und	45,28	in	100	Trockensubstanz,
der P-Gehalt zwischen	0,18	„	0,57	„	100	„
„ N- „ „	7,20	„	12,01	„	100	organischer Substanz.

Um die Frage, worauf diese Schwankungen in der Zusammensetzung der Serumhüllen zurückzuführen sind, eventuell der Lösung näherzubringen und um womöglich etwas über die Bildungsstätte der Serumhüllen zu erfahren, stellte ich einige weitere Versuche an.

Wie wir wissen, ist der Gehalt der Milch an den einzelnen Bestandteilen nicht nur bei den einzelnen Tieren derselben Art,

sondern auch demselben Individuum während der Laktation, in verschiedenem Alter, bei verschiedener Ernährung ein wechselnder. Es wäre denkbar, dass das die Fettkügelchen umgebende Medium für die Zusammensetzung der Serumphüllen bestimmend wäre. Ist die Zusammensetzung des umgebenden Mediums allein massgebend für die Beschaffenheit der Hüllen, so müssten sich ebensolche Hüllen um künstlich in derselben Milch emulgierte Fetttröpfchen bilden. Zu diesem Zweck wird der folgende Versuch angestellt:

#### IV. Versuch.

0,5 kg geschmolzenen und filtrierten Butterfetts wurden in 20 Liter Magermilch emulgiert. Ich benutzte hierzu die Balance-Zentrifuge, bei der die Magermilch-Ausflussöffnung verstopft wurde. Nachdem die nötige Tourenzahl erreicht war, wird die auf 40° erwärmte Magermilch in die ebenfalls erwärmte Trommel gelassen und gleichzeitig im entsprechenden Verhältnis das geschmolzene Fett in feinem Strahl zugegeben. Die künstliche Emulsion wurde nun in bekannter Weise behandelt, also nach Zusatz von 0,1% Salizylsäure unter Leitungswasser geleitet, aus dem vorher der Kalk ausgefällt und dem dasselbe Desinfiziens zugesetzt war. Diese künstliche Fettmilch unterschied sich, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, von der natürlichen nur dadurch, dass die Emulgierung des Fettes nicht so vollkommen gelungen war; die Fettkügelchen waren grösser; dagegen waren die Serumphüllen nach entsprechender Färbung ebensogut erkennbar wie die der natürlichen Milchkügelchen. — Den über die Wassersäule gestiegenen Rahm schöpfte ich diesmal nicht nach 12 Stunden ab, wie bisher, sondern erst nach 48 Stunden und die zweite und letzte Portion nach weiteren drei Tagen. Um die Filtration der abgeschöpften Fettkügelchen zu beschleunigen, brachte ich von jetzt ab bei sämtlichen folgenden Versuchen die Substanz sofort in einen Wärmeschränk mit einer Temperatur von etwa 60° C.

Die Analyse der künstlichen Serumphüllen ergab:

Tabelle VI.

A. Serumphüllen der innerhalb der ersten 48 Stunden, B. Serumphüllen der am dritten, vierten und fünften Tage aufgestiegenen Milchkügelchen.

	In 100 Trockensubstanz							In 100 organ. Subst. N	In 100 Asche			
	Asche	organ. Subst.	N	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca	CaO		P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca	CaO
A.	12,16	87,84	11,34	0,32	1,47	4,25	5,94	12,97 <sup>1)</sup>	2,09	9,57	33,29	46,61
B.	14,53	85,47	10,85	0,27	1,24	4,17	5,84	12,69	1,90	8,68	27,63	38,68

1) Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die organische Substanz der von mir isolierten natürlichen wie künstlichen Serumphüllen keineswegs ausschliesslich aus stickstoffhaltigen Verbindungen besteht. Ich fand vielmehr



In Prozenten des Gesamtstickstoffs:

	Eiweiss- stickstoff	Amid- stickstoff
A	97,06 %	2,94 %
B	98,25 %	1,75 %

Ich bemerke zu den vorstehenden Zahlen, dass dieselben nur einen bedingten Wert besitzen. Durch die Zentrifugierung fand eine starke Schaumbildung statt und hafteten die feinsten Luftbläschen sehr fest in der Milch. Als ich dieselben, selbstverständlich unter Beseitigung des groben, oben aufliegenden Schaumes, unter Wasser geleitet hatte, kamen die feinsten Luftbläschen während der Abrahmung ebenfalls an die Oberfläche, natürliche Milchbestandteile mitreissend. Wurde nun der mit Wasser gemischte gewonnene Rahm stehen gelassen und, wie wir es später gethan haben, in einen luftverdünnten Raum gebracht, so findet ein starker Niederschlag von wasserunlöslichem Eiweiss statt, der bei dem Versuch von den Fettkügelchen nicht vollständig getrennt wurde. Es enthält daher die Substanz einen höheren Gehalt an organischen Bestandteilen und an Stickstoff, sowie einen entsprechend niedrigeren Aschengehalt, als es ohne die Beimengung von Milchbestandteilen der Fall gewesen wäre. Immerhin geht auch schon aus den vorstehenden Zahlen hervor, dass die künstlichen Serumhüllen eine andere Zusammensetzung wie Milchserum haben und im Aschengehalt sich innerhalb der Grenzen bewegen, welche bei natürlichen Serumhüllen gefunden wurden. Der N-Gehalt der organischen Substanz beträgt ebenfalls nur 12,97 resp. 12,69 %, der Aschengehalt ist dagegen mit 12,16 % resp. 14,53 % trotz der Kaseinbeimengung recht hoch. Übrigens ist der bei den Serumhüllen der später aufgestiegenen Milchkügelchen gefundene höhere Gehalt an Asche (14,53 % gegenüber 12,16 % bei den zuerst gewonnenen Serumhüllen) in diesem Fall darauf zurückzuführen, dass die mit Luft emulgierten Eiweisskörper mit der ersten Portion Rahm in die Höhe gestiegen und mit derselben vereinigt worden waren. Daher also die Vermehrung der organischen Substanz bei Serumhüllen A gegenüber Serumhüllen B.

bei den natürlichen Serumhüllen Schwankungen im N-Gehalt der organischen Substanz von etwa 7,20—12,01 %, d. h. es enthält die organische Substanz der Serumhüllen 12,5—54,4 % stickstofffreie Körper unbekannter Natur, bei Anwendung des Faktors  $N \times 6,25$ .



**V. Versuch.** (Vom 4.—8. Januar 1900.)

Die Methode der Versuchsanstellung erfolgte in analoger Weise, wie bei dem vorstehenden vierten Versuch. Da jedoch bereits nach 24 Stunden eine grössere Menge von Milchkügelchen über die Wassersäule gestiegen waren, so wurde die erste Portion nach dieser Zeit gewonnen, der Rest nach weiteren drei Tagen. — Die hier ebenfalls aufgestiegenen Milchbestandteile suchte ich dadurch von den Milchkügelchen zu trennen, dass ich das Becherglas mit der Substanz, der ich vorher noch Wasser zugesetzt hatte, unter eine Glasglocke stellte, die hierauf evacuirt wurde. Nach Entfernung der Luftblasen sanken die Eiweisskörper auf den Boden des Gefässes und konnten nun mühelos beseitigt werden.

Die Serumhüllen hatten folgende Zusammensetzung: A innerhalb der ersten 24 Stunden, B am zweiten, dritten und vierten Tage gewonnene Serumhüllen.

Tabelle VII.

	In 100 Trockensubstanz							In 100 organ. Subst. N	In 100 Asche			
	Asche	organ. Subst.	N	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca	CaO		P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ca	CaO
A	27,63	72,37	8,34	0,04	0,16	10,71	14,98	11,52	0,81	3,92	38,74	54,23
B	18,06	81,94	12,14	0,37	1,71	6,35	8,89	14,85	2,67	12,23	35,18	49,26

Die vorstehenden Zahlen deuten darauf hin, dass die künstlichen Serumhüllen nicht wesentlich anders zusammengesetzt sind, als die natürlichen. Bei beiden zunächst also der hohe Aschen- insbesondere Kalkgehalt, dagegen sind P und N in geringen Mengen vorhanden. Die von den später aufgestiegenen Milchkügelchen gewonnenen Serumhüllen besitzen dagegen einen geringeren Gehalt an Asche, dagegen einen höheren N- und P-Gehalt. Somit gewinnt es zunächst den Anschein, dass die Hüllen der Milchkügelchen sich nach den Gesetzen der Oberflächenspannung nicht mischbarer Flüssigkeiten bilden, wobei bei der komplizierten Zusammensetzung des Milchserums durch die Kombination chemischer und physikalischer Affinitäten eine besondere Stoffablagerung auf der Oberfläche der Fettkügelchen erfolgt. Dass übrigens bei der Entstehung der natürlichen Serumhüllen noch andere Faktoren in Betracht kommen, werde ich später zeigen, hervorheben möchte ich hier nur die eine Thatsache, dass die natürlichen Serumhüllen bei derselben Milch oft sehr verschieden intensiv gefärbt werden.

Zu der Frage, weshalb denn nun aber die später gewonnenen Serumhüllen eine andere Zusammensetzung besitzen als die zuerst aufgestiegenen, kann ich erst nach Mitteilung der folgenden Ver-

suche Stellung nehmen. Durch weitere Versuche sollte die Berechtigung der zur Gewinnung der Serumbüllen angewendeten Methode eingehender geprüft und insbesondere festgestellt werden, ob nicht diese Methode zu einigen Veränderungen der ursprünglich in der Milch vorhandenen Serumbüllen geführt hätte. Die Beobachtung, dass nach dem Schichten der Milch unter Wasser stets eine längere Zeit verging, ebe die scharfe Grenze beider Flüssigkeiten sich trübte, gab zu folgenden Erwägungen Veranlassung: Es musste angenommen werden, dass die viskosen Milchbestandteile die an der Oberfläche befindlichen Fettkügelchen derart festhielten, dass sie nicht der durch die spezifische Gewichts-differenz hervorgebrachten Triebkraft sofort folgten und in das Wasser überstiegen. Es lag die Annahme nahe, dass zunächst eine Reihe von Diffusions- und Quellungsprozessen einsetzte, etwa Milchzucker und Salze in das darüber stehende Wasser diffundierten, andererseits Wasser in die Milch trat und die Kaseinstoffe vielleicht zum weiteren Quellen brachte. Hierdurch konnte einerseits eine Attraktionszone im Wasser auf die obersten Fettkügelchen geschaffen, andererseits die Klebrigkeit des Kaseins der Milch genügend vermindert werden. War diese Annahme richtig, so konnte hieraus auch die Möglichkeit gefolgert werden, dass durch das Wasser in analoger Weise die Hüllen der Fettkügelchen eine teilweise Veränderung erfahren, wir demnach mit unserer Methode doch nicht die unveränderten Serumbüllen gewinnen. Wir suchten zunächst durch einige Zusätze zum Wasser eine Flüssigkeit zu gewinnen, welche isotonisch der Milch oder in anderer Weise der Milch soweit ähnlich gemacht wäre, dass die Fettkügelchen sofort, oder doch sehr bald, in diese überzutreten vermöchten. Wäre das gelungen, so wäre ein Einwand wie der oben erwähnte, nämlich der einer Veränderung der Hüllen durch die Gewinnung derselben, wesentlich abgeschwächt.

Es wurden zu dem Zweck je 10 ccm Milch in etwa 60—70 ccm fassende Cylindergläser unter die betreffende Lösung geleitet. Mit isotonischen Kochsalz- oder Milchzuckerlösungen hatte ich, auch wenn die Säure der Milch vorher durch KOH neutralisiert worden war, keinen wesentlichen Erfolg. Ich ging nun systematisch vor und beobachtete bei Zusatz von NaCl,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , Rohrzucker und Milchzucker zum Wasser, und zwar in wechselnden Mengen, die Schnelligkeit des Übertritts der Fettkügelchen in die Wassersäule mit und ohne Zusatz von NaOH zur Milch und bei Verwendung von Leitungs- und destilliertem Wasser zur Herstellung der Lösungen.

In jedem Fall grenzte sich auch hier zunächst die Milchsicht scharf von der darüber stehenden Flüssigkeit ab. In keinem Fall konnte ich den sofortigen Beginn des Übertritts von Milchkügelchen in die Flüssigkeit beobachten. Abgesehen von Rahmkugeln, die in einigen wenigen Fällen schnell an die Oberfläche stiegen, sah ich frühestens nach 20 Minuten eine deutliche Trübung über der Milch, die durch das Aufsteigen einer grösseren Menge von Milchkügelchen hervorgerufen wurde. Die Hauptmenge der Fettkügelchen sammelte sich zwar bei der Verwendung bestimmter Lösungen innerhalb weniger Stunden an der Oberfläche an, dagegen konnten die am spätesten aufsteigenden kleinsten Fettkügelchen, deren möglichst schnelle Aufrahmung ich gerade hatte erreichen wollen, noch nach mehreren Tagen in nicht unerheblichen Mengen in der Milchsicht nachgewiesen werden. Am besten für meinen Zweck wurde übrigens noch eine Lösung von 2 % NaCl oder 3 % Milchezucker in destilliertem Wasser befunden, sowie ein Zusatz von 0,1 % NaOH zur Milch, aber auch dann stiegen, wie gesagt, viele keine Fettkügelchen noch nach mehreren Tagen nicht auf. Es dürfte vielleicht eine Methode zu finden sein, um auch diese Schwierigkeiten zu beseitigen, oder wenigstens zu verringern, da mir das aber nicht gelang, so begnügte ich mich einstweilen damit, die Milch unter eine 2 %ige NaCl-Lösung in destilliertem Wasser zu leiten. Es war weiterhin zu bedenken, dass eine permanente Veränderung vieler Milchbestandteile vom Entzug aus dem Euter ab vor sich geht. Infolgedessen konnten die bisher gefundenen Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen erst und später aufgestiegenen Milchkügelchen auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass eben die letztgewonnenen Fettkügelchen nur infolge ihres grösseren Alters und längeren Aufenthalts in der Milch die konstatierten abweichenden Befunde bedingten. Um dies zu ermitteln, stellte ich folgenden Parallelversuch an:

**Versuch VI A.** (Vom 30. Januar bis 3. Februar 1900.)

A. Von 20 Litern gut gemischter Vollmilch wird nach Zusatz von 0,1 % Salizylsäure und 0,1 % NaOH die eine Hälfte sofort unter eine 2 %ige NaCl-Lösung in destilliertem und desinfiziertem Wasser geleitet. Nach 24 Stunden werden die aufgestiegenen Milchkügelchen abgeschöpft, und die Serumhüllen in bekannter Weise isoliert, und nach weiteren drei Tagen die letzte Portion ebenso gewonnen.

**Versuch VI B.** (Vom 30. Januar bis 6. Februar 1900.)

Die zweite Hälfte der Milch blieb nach Desinfektion mit 0,1 % Salizylsäure drei Tage bei ca. 15 ° C. stehen. Während der Arbeitsstunden (9—3 Uhr) leitete

ich kontinuierlich einen schwachen Luftstrom durch die Milch, um das Aufrahmen zu verhüten. Während der übrigen Stunden des Tages und der Nacht wurde die Milch, von einem gelegentlichen Umrühren abgesehen, nicht gemischt. Bei Beginn des vierten Tages wird die Milch unter eine 2 % ige NaCl-Lösung in destilliertem Wasser geleitet und die Milchkügelchen ebenso in zwei Absätzen gewonnen wie bei der ersten Portion. Ein NaOH-Zusatz zur Milch erfolgte nicht, da ein beschleunigtes Abrahmen und Aufsteigen der Fettkügelchen nicht erwünscht war.

Die Analyse der Serumphüllen der ersten Portion (A) ergab nach Abzug des in die Substanz übergegangenen Chlornatriums:

- α) Hüllen der innerhalb der ersten 24 Stunden,
- β) Hüllen der am zweiten, dritten und vierten Tage aufgestiegenen Milchkügelchen.

Tabelle VIII.

	In 100 Trockensubstanz					In 100 organ. Substanz N	In 100 Asche	
	Asche	organische Substanz	N	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
α	7,82	92,18	13,15	0,02	0,11	14,27	0,42	1,90
β	5,62	94,38	12,07	0,27	1,25	12,77	4,85	22,19

Einen so geringen Aschengehalt der zuerst gewonnenen Serumphüllen wie bei diesem Versuch hatte ich bisher nur einmal gefunden, und zwar in einer Substanz, die Prof. Dr. C. Lehmann vor Beginn meiner Arbeiten gewonnen hatte. Im übrigen steht im Gegensatz zu den früheren Versuchen der geringe N-Gehalt in den Hüllen der später aufgestiegenen Milchkügelchen. Es wird durch diesen Versuch wieder so recht bestätigt, dass die chemische Zusammensetzung der Serumphüllen ausserordentlichen Schwankungen unterworfen ist. Wie die Analyse der zweiten Portion zeigt, konnte diese abnorme Zusammensetzung nicht auf den Zusatz von NaOH zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu den früheren Versuchen hatte ich ferner in diesem Fall destilliertes Wasser verwendet; ich gestehe, zunächst dachte ich daran, dass der bei den ersten Versuchen gefundene hohe Aschengehalt vielleicht darauf zurückzuführen wäre, dass ein Teil der auf dem Boden der Gefässe liegenden Krystalle von oxalsaurem Kalk durch die beim Daraufleiten von Milch entstehende Strömung emporgewirbelt, an der Oberfläche der Milchkügelchen haften geblieben und von diesen mit emporgetragen sein könnte, oder dass Aschenbestandteile von dem nicht vollständig

salzfreien Leitungswasser angelagert sein könnten, eine Befürchtung, die sich, wie ich später darthun werde, jedoch als unbegründet erwies.

Die Serumhüllen der zweiten gestandenen Portion (B) hatten folgende Zusammensetzung:

- $\alpha$ ) Hüllen der innerhalb der ersten 24 Stunden,
- $\beta$ ) Hüllen der am zweiten, dritten und vierten Tage aufgestiegenen Milchkügelchen.

Tabelle IX.

	In 100 Trockensubstanz					In 100 organ. Substanz N	In 100 Asche	
	Asche	organ. Substanz	N	P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		P	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
$\alpha$	3,12	96,88	14,03	0,26	1,19	14,48	7,20	32,90
$\beta$	verloren	—	13,10	0,28	1,29	—	—	—

Aus dem Vergleich der analytischen Daten beider Portionen geht unzweifelhaft hervor, dass die Serumhüllen in der That chemische Veränderungen erfahren, welche um so weiter gehen, je länger die Milchkügelchen in der umgebenden Flüssigkeit suspendiert sind, und im wesentlichen darin bestehen dürften, dass der Kalk der Hüllen vielleicht unter Einwirkung von CO<sub>2</sub> in Lösung übergeführt wird. So beträgt der Aschengehalt bei Versuch VI A  $\alpha$  7,82 %, bei dem Parallelversuch VI B  $\alpha$ , der sich von ersterem doch nur dadurch unterscheidet, dass der Milch, bevor sie unter die betreffende Lösung geleitet wurde, drei Tage stehen blieb, dagegen nur 3,12 %. Wenn auch die Bestimmung der Phosphorsäure infolge geringer Substanzmengen nicht exakt genannt werden kann, so bleibt zweifellos die Thatsache bestehen, dass die später gewonnenen Serumhüllen phosphorsäurereicher sind. Dieser höhere Phosphorsäuregehalt kann jedoch nicht ausschliesslich auf eine Veränderung im Gehalt an phosphorsaurem Kalk zurückgeführt werden. Es müssen die Hüllen a priori phosphorsäurereicher sein, oder aber -- und diese letztere Hypothese scheint meines Erachtens annehmbarer -- ein Teil nicht P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>haltiger organischer Substanz wird gelöst, und somit hat eine relative Anreicherung an P stattgefunden.

Wir sind nunmehr berechtigt, aus den bisherigen Resultaten folgenden Schluss zu ziehen: Die die Serumhüllen aufbauenden Substanzen sind, wenigstens z. T., labiler Natur. Während des Aufent-

haltes in der Milchflüssigkeit erleiden sie fortwährend Veränderungen ihrer chemischen Zusammensetzung, und zwar dadurch, dass einerseits gewisse Bestandteile, insbesondere Kalksalze, aber auch organische Stoffe, gelöst werden und andererseits auch Substanzen, wie z. B. vielleicht die Phosphorsäure, in die Substanz der Serumphüllen eintreten können.

In drei weiteren Versuchen wollten wir nochmals das oben erwähnte Bedenken prüfen, ob die chemische Zusammensetzung der übergeschichteten Flüssigkeit die nach unserer Methode gewonnenen Serumphüllen wesentlich beeinflussen könnte.

VII. Versuch. (Vom 15.—18. März 1900.)

Von 40 Litern Vollmilch werden nach gehöriger Mischung:

- a) 10 Liter nach Zusatz von 0,1% Salizylsäure unter destilliertes Wasser gebracht, dem ebenfalls 0,1% Salizylsäure zugefügt war.
- b) Weitere 10 Liter Milch werden unter eine 3%ige Milchzuckerlösung in destilliertem Wasser geleitet. In Milch und Wasser 0,1% Salizylsäure.
- c) 10 Liter Milch werden unter Leitungswasser geführt. Das Calciumbicarbonat desselben war 12 Stunden vorher mit oxalsaurem Kali ausgefällt worden. In Milch und Wasser 0,1% Salizylsäure.
- d) 10 Liter Milch werden unter Leitungswasser gebracht, dessen Kalk nicht ausgefällt worden war. In Milch und Wasser 0,1% Salizylsäure.

Die Serumphüllen wurden, wie in der folgenden Tabelle angegeben, in zwei Portionen am ersten Tage ( $\alpha$ ) und am zweiten und dritten Tage ( $\beta$ ) gewonnen und hatten folgende prozentische Zusammensetzung:

Tabelle X.

		VII a		VII b		VII c		VII d	
		$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
In 100 Trocken-	Asche . . .	1,57	5,37	0,88	2,81	7,39	7,49	1,59	3,37
	Organ. Subst.	98,43	94,63	99,12	97,19	92,61	92,51	98,41	96,63
	substanz { N . . . . .	14,85	13,14	8,69	10,15	11,42	12,86	15,47	13,18
In 100 organischer Sub-									
stanz N . . . . .		15,09	13,88	8,77	10,44	12,33	13,90	15,72	13,64

Versuch VII d wurde nochmals mit einer anderen Milch wiederholt, mit dem einzigen Unterschiede, dass hier der innerhalb drei Tagen über die Wassersäule gestiegene Rahm vereinigt wurde. Die Analyse der Serumphüllen ergab folgendes Resultat:

## Versuch VII e.

1,28 Asche	}	in 100 Trockensubstanz
98,72 organische Substanz		
13,87 N		
14,05 N in 100 organischer Substanz.		

Der Vergleich der analytischen Daten aus Versuch VII a—e beweist, dass durch die Labilität der die Hüllen aufbauenden Substanzen auch bei unserer Methode die zur Analyse gelangten Stoffe nicht unverändert geblieben sind. Als wirksame Einflüsse dürften in Betracht kommen: Verschieden schnelles Steigen der Milch in der Wassersäule und infolgedessen verschieden schnelles Abrahmen, verschieden vollkommenes Absaugen des Rahms von dem Wasser, kleine Zeitdifferenzen dabei u. s. w.

So geringe Werte für den Aschengehalt der Serumhüllen wie bei dem siebenten Versuch habe ich weder vorher noch nachher je gefunden; infolgedessen ist die Vergleichbarkeit dieses Versuchs mit den früheren leider beeinträchtigt. Immerhin sind die Daten wertvoll. Auch hier wird die schon früher gefundene Thatsache bestätigt, dass der Aschengehalt der am zweiten resp. zweiten und dritten Tage gewonnenen Serumhüllen grösser ist als der Aschengehalt der Serumhüllen, welche am ersten Tage aufstiegen.

Die Serumhüllen des Versuchs VIIb besitzen einen geringeren N- sowie Aschengehalt, dagegen einen höheren Gehalt an organischer Substanz als die Hüllen des Versuchs VIIa. Diese Differenzen können darauf zurückgeführt werden, dass die Fettkügelchen beim Versuch VIIb durch eine Milchzuckerlösung aufstiegen, wodurch sich die Hüllen mit Milchzucker beluden, also eine gewisse Einwirkung der übergeschichteten Flüssigkeit vorhanden ist. Bei Versuch VIIc ist der Aschengehalt der Serumhüllen höher (7,39 %) als beim Versuch VIId (1,59 %). Wenn hiernach also der oxalsaure Kalk eine Zunahme von Aschenbestandtheilen bewirkt zu haben scheint, so war doch andererseits auch bei Versuch VIIc sowohl der prozentische als auch absolute Aschengehalt so gering, dass keineswegs hierdurch ein Aschengehalt der Serumhüllen von über 40 %, wie ich solchen mehrfach gefunden habe, erklärt werden könnte. Übrigens wurden auch bei dem Parallelversuch VIIa $\beta$  5,37 % Asche, also nicht viel weniger gefunden, obgleich bei letzterem destilliertes Wasser verwendet war. Immerhin, wie gleich mitzuteilen, machte dieser verschiedene Befund an Asche eine erneute Prüfung des Einflusses der angewendeten Ca-Ausfällung erwünscht (siehe unten Versuch IX). Der Vergleich der Versuche VIIa und VIId, zu deren



erstem destilliertes, zu deren zweitem Leitungswasser verwendet wurde, ergibt, dass irgendwie in Betracht kommende Einflüsse des Wassers bezüglich des Aschengehaltes nicht vorhanden sind, es wäre also durchaus nicht notwendig gewesen, den Kalk des Leitungswassers vor Beginn der Versuche auszufällen. In Zukunft geschah das auch nicht wieder, ausser bei einem Versuch aus besonderen Gründen.

Auf die Bestimmung von  $P_2O_5$  und  $CaO$  bei den Versuchen VIIa bis VIIe musste ich wegen der zu geringen Menge an Substanz verzichten.

Um eine etwaige Veränderung in der chemischen Zusammensetzung der Serumhüllen infolge des Zusatzes eines Desinfiziens zu erkennen, führte ich folgenden Parallelversuch aus:

### VIII. Versuch. (Vom 5.—8. Mai 1900.)

Erste Portion. Von 20 Litern gut gemischter Vollmilch werden 10 Liter unter Leitungswasser gebracht. In Milch und Wasser kein Desinfizien.

Zweite Portion. Die zweite Hälfte wird auch unter Leitungswasser geführt, dem ebenso wie der Milch 0,08 % Thymol zugesetzt worden war.

Die Serumhüllen a, am ersten Tage gewonnen, b, am zweiten und dritten Tage gewonnen, hatten folgende prozentische Zusammensetzung:

Tabelle XI.

		Erste Portion		Zweite Portion	
		a	b	a	b
In 100	Asche . . . . .	7,24	8,62	9,07	7,22
Trocken-	Organische Substanz . . .	92,76	91,38	90,93	92,78
substanz	N . . . . .	12,85	12,30	13,04	12,62
In 100	organischer Substanz N . . .	13,86	13,47	14,34	13,59

Eine wesentliche Veränderung der Serumhüllen nach Thymolzusatz findet hiernach nicht statt. Allerdings liegen geringe Unterschiede bezüglich des Aschen- und N-Gehalts vor, doch sind dieselben zu unbedeutend, um irgend welche Schlussfolgerungen auf direkte Einwirkungen des Desinfiziens auf die Hüllen der Fettkügelchen ziehen zu können. Höchstens scheint die Geschwindigkeit des Aufrahmens der Milchkügelchen beeinflusst und somit ein etwas abweichendes Material gewonnen zu werden. Auch diese Serumhüllen besitzen einen recht niedrigen Gehalt an Aschenbestandteilen.



IX. Versuch. (Vom 21.—24. Juni 1900.)

Nochmalige Prüfung der Frage, ob durch die Ausfällung des Kalks aus dem Leitungswasser der Aschegehalt der Serumhüllen beeinflusst werden könnte. Es bestimmte mich zur Anstellung dieses Versuchs auch der Umstand, dass ich in mehreren der vorstehenden Versuche einen so überaus niedrigen Aschegehalt der Serumhüllen gefunden hatte, im Gegensatz zu den früher erhaltenen Werten, wodurch, wie erwähnt, die Vergleichbarkeit der Versuche beeinträchtigt scheint.

Es werden 20 Liter Vollmilch gemischt und in zwei Portionen geteilt.

1. Die eine Hälfte der Milch wird nach Zusatz von 0,1 % NaFl unter Leitungswasser gebracht, aus dem 12 Stunden vorher der Kalk ausgefällt und dem gleichfalls 0,1 % NaFl zugesetzt worden war. Nach 24 Stunden werden Serumhüllen a gewonnen, nach zwei weiteren Tagen Serumhüllen b.

2. Die zweite Hälfte der Milch wird ebenfalls mit 0,1 % NaFl versetzt. Die gleiche Menge des Desinfiziens wird auch in das Leitungswasser gethan, dessen Kalk aber nicht ausgefällt. Nur die innerhalb der ersten 24 Stunden aufgestiegenen Serumhüllen werden wie bei 1a gewonnen.

Die Analysenresultate waren folgende:

Tabelle XII.

		1 a	1 b	2
In 100 Trocken- substanz	Asche . . . . .	32,12	16,96	32,07
	Organische Substanz . . . . .	67,88	83,04	67,93
	Ca . . . . .	14,11	verloren	12,17
	CaO . . . . .	19,75	—	17,04
	N . . . . .	5,98	9,10	8,40
In 100 organischer Substanz N . . . . .		8,67	10,97	12,36

Die vorstehenden Zahlen beweisen jedenfalls, dass der Aschengehalt der Substanz so gut wie unbeeinflusst bleibt durch die Ausfällung des Kalks mittelst oxalsauren Kalis. Die Werte für den Aschegehalt stimmen in beiden Versuchen (IX 1a 32,12 %, IX 2 32,07 %) überein. Die Unterschiede in den Einzelbestandteilen (N, Ca) beweisen aber doch, dass durch irgend welche Faktoren in den beiden Portionen verschiedene Wandlungen der Substanz hervorgerufen wurden. Welche Faktoren hierbei in Betracht kommen können, ist bereits bei Besprechung der Resultate des VII. Versuchs angeführt worden. —

Ich will nunmehr zu der von V. Storch zur Isolierung der Serumhüllen angewendeten Methode einige Bemerkungen machen und einige Versuche mitteilen, welche angestellt wurden, um den Wert dieser Methode zu prüfen.

V. Storch hatte bekanntlich schon früher aus der Butter einen Eiweisskörper isoliert, der eine andere Zusammensetzung besass und ein anderes chemisches Verhalten als die bekannten Proteine der Milchflüssigkeit: das Casein und das Albumin. Dieses Resultat und ferner die Publikation der Untersuchungen von Danilewski und Radenhausen<sup>1)</sup> bestimmten ihn dazu, die eingangs erwähnten Versuche anzustellen, um die Frage nach der Beschaffenheit und der Zusammensetzung der Serumhüllen eventuell zu beantworten. Die Versuchsmethode Storch's schien uns insofern anfechtbar, als er die Zentrifuge zur Isolierung der Serumhüllen benutzte. Es erschien die Annahme durchaus gerechtfertigt, dass bei einem derartigen Vorgehen spezifisch schwerere Körper, also insbesondere Aschenbestandteile, aus der Substanz der Serumhüllen herausgeschleudert werden und somit der Untersuchung entgehen könnten. Es kam uns also nunmehr darauf an, zu untersuchen, ob diese Annahme zutrifft. Zu dem Zweck wird der folgende

#### X. Versuch (vom 21.—25. Juni 1900)

angestellt:

20 Liter Vollmilch werden in bekannter Weise unter Leitungswasser geführt (als Desinfiziens für Milch und Wasser 0,1% NaFl), der über die Wassersäule gestiegene Rahm wird in zwei Portionen gewonnen, und zwar einmal nach 24 Stunden und sodann nach weiteren drei Tagen. Sofort nach der Abrahmung werden etwa je 400 ccm der mit Wasser gemischten Substanz in Zylindergläser gegossen, die 500 ccm fassen, und hierin 20 Minuten in einer Zentrifuge mit vertikaler Achse, die 1500 Touren in der Minute machte, zentrifugiert. Bei der ersten Portion (also den innerhalb der ersten 24 Stunden gewonnenen Milchkügelchen) konnte man in den Gläsern nunmehr drei Schichten unterscheiden, die sich scharf abgrenzten, und zwar

1. eine oberste Schicht, die nahezu die Konsistenz von Butter besass,
2. eine mittlere Schicht, die an Ausdehnung grösste, an Trockensubstanz geringste, welche aus einer etwas getrübbten Flüssigkeit, vornehmlich Wasser, bestand, und
3. eine grauweisse unterste Schicht.

Die Trennung dieser Schichten gelang aussordentlich einfach dadurch, dass ich zunächst die oberste Schicht mit einem Messer herausstach; alsdann konnte die zweite Schicht durch Abgiessen von der am Boden befindlichen getrennt werden.

Bei der zweiten Portion (also den am zweiten, dritten und vierten Tage aufgestiegenen Milchkügelchen) bestand nach etwas längerem Zentrifugieren

---

1) Forschungen auf dem Gebiet der Viehhaltung, Heft 9. Bremen 1880.

(25 Minuten) die mittlere Schicht nur aus ganz schwach getrübttem Wasser; ich musste daher der zu geringen Trockensubstanzmenge wegen auf eine Analysierung derselben verzichten. Das Resultat dieses Versuchs war folgendes:

Tabelle XIII.

Zusammensetzung der nach dem Zentrifugieren der Milchkügelchen erhaltenen Schichten nach Entfernung des Fettes. a) am ersten Tage, b) am zweiten, dritten und vierten Tage gewonnene Serumhüllen.

		a			b	
		Oberste Schicht	Mittlere Schicht	Unterste Schicht	Oberste Schicht	Unterste Schicht
In 100 Trocken- substanz	Asche . . . . .	32,72	45,31	60,55	22,69	45,71
	Organ. Substanz	67,26	54,69	39,45	77,31	54,29
	Ca . . . . .	—	11,09	23,72	—	—
	CaO . . . . .	—	15,52	33,22	—	—
	Mg . . . . .	—	2,65	1,97	—	—
	MgO . . . . .	—	4,39	3,26	—	—
	P . . . . .	0,72	0,68	0,68	0,97	0,72
	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . . . . .	3,05	3,20	3,22	4,44	3,28
	S . . . . .	0,24	—	—	0,11	—
	N . . . . .	—	3,97	4,58	7,46	6,10
In 100 organ. Substanz N .		—	7,26	11,60	9,64	11,25
In 100 Asche	Ca . . . . .	—	24,48	39,19	—	—
	CaO . . . . .	—	34,22	54,86	—	—
	Mg . . . . .	—	5,84	3,23	—	—
	MgO . . . . .	—	9,67	5,39	—	—
	P . . . . .	2,03	1,53	1,16	4,39	1,57
	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . . . . .	9,33	7,01	5,31	20,09	7,18
	S . . . . .	0,80	—	—	0,54	—

Es geht aus den vorstehenden Daten klar hervor, dass die Serumhüllen der Milchkügelchen in der That durch die Zentrifugierung in aschereichere und ascheärmere Substanzen und ferner, dass die organischen Substanzen in solche mit grösserem und andererseits mit geringerem Gehalt an N-haltigen Verbindungen zerlegt werden. Erstere sind die spezifisch schwereren und bilden in beträchtlichen Mengen mit den Aschenbestandteilen die unterste Schicht der zentrifugierten Substanz. Der Aschengehalt sowie die Zusammensetzung der organischen Substanz der Serumhüllen erfahren also durch das Zentrifugieren wesentliche Veränderungen. Storch hätte bei einer anderen Methode wohl sicherlich andere Werte für die Zusammensetzung der Serumhüllen gefunden.

XI. Versuch. (Vom 10.—12. August 1900.)

Der vorstehende Versuch wird zur Bestätigung der gefundenen Daten nochmals wiederholt, nur zentrifugierte ich die über die Wassersäule gestiegenen

Milchkügelchen länger (50 Minuten), um auch gleichzeitig erkennen zu können, ob bei längerer Wirkung der Zentrifugalkraft die oberste Schicht noch mehr an Aschenbestandteilen verlieren, die unterste dagegen entsprechend daran zunehmen würde. Ich begnügte mich bei diesem Versuch damit, die Milchkügelchen in einer Portion, und zwar nach zwei Tagen, zu gewinnen. Die Milchkügelchen wurden sodann 50 Minuten zentrifugiert und die durch eine Wassersäule getrennten beiden Schichten, wie beim vorhergehenden Versuch angegeben, isoliert. Das Analysenresultat war folgendes:

Tabelle XIV.

	Oberste Schicht	Unterste Schicht
In 100 Trocken-		
substanz { Asche . . . . .	24,96	70,50
{ Organische Substanz. . . .	75,04	29,50
{ N . . . . .	9,63	Die Substanz reichte zur N-Analyse nicht aus
N in 100 organischer Substanz . . . .	12,84	—

Dieser Versuch liefert die volle Bestätigung des vorhergehenden. Durch eine längere Zentrifugierung nimmt der Aschengehalt der untersten Schicht auf Kosten der obersten zu.

Weiterhin bedenklich erschien uns bei der Isolierungsmethode Storch's die Verwendung von Rohrzuckerlösung (33 %ig); allerdings giebt Storch an, dass er die Verunreinigung der Substanz mit Rohrzucker durch besondere Prüfung ausgeschlossen hätte, und bei dem hohen N-Gehalt des isolierten Körpers (14,79 und 14,74 %) könnte diese Verunreinigung ja auch nur sehr gering sein. Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, dass der Rohrzucker lösend auf einige N-freie Bestandteile der Hüllen eingewirkt hat.

Bei einem meiner Versuche dagegen (VIIb), bei dem ich die Milchkügelchen, um ein schnelleres Aufrahmen zu erzielen, durch eine 3 %ige Milchzuckerlösung steigen liess, war die N-freie, organische Substanz der Serumhüllen, wie angegeben, durch Beimischung von Milchzucker erheblich vermehrt worden.

Noch auf einen Punkt möchte ich aufmerksam machen. V. Storch hat, wenigstens geht das aus den Referaten seiner Arbeit hervor (das Original ist mir nicht zugänglich gewesen), wahrscheinlich nur wenige Versuche ausgeführt, es spricht auch die geringe Schwankung in der chemischen Zusammensetzung der isolierten Körper dafür, auf Grund welcher er eine einheitliche Zusammensetzung der Serum-

hüllen anzunehmen scheint, denn ich fand keine Andeutung, dass grosse Schwankungen im Gehalt der die Serumphüllen aufbauenden Substanzen vorkommen. Bei Anstellung mehrerer Versuche hätte er unbedingt erkennen müssen, was durch die grosse Zahl meiner vorstehenden analytischen Daten zweifellos feststeht, dass es eine einheitliche chemische Zusammensetzung der Serumphüllen nicht giebt, vielmehr erheblich grössere Differenzen in dieser Hinsicht vorkommen als in den sonstigen Bestandteilen der Milch verschiedener Individuen derselben Art.

Die von mir isolierten Serumphüllen zeigten übrigens noch in mehrfacher Hinsicht ein verschiedenes Verhalten von der von V. Storch gewonnenen Substanz. Das Präparat von V. Storch war sehr hygroskopisch, das trifft für die von uns gewonnenen Serumphüllen nicht zu. Letztere sind sehr schwer, zum Teil unlöslich in starker Salzsäure (1,19 spez. Gew.), ebenso in starker Kalilauge; weder der in Kalilauge lösliche noch der unlösliche Anteil giebt leicht die Biuretreaktion. Die übrigen Farbenreaktionen für Eiweisskörper (Millon, Adamkiewicz, Liebermann) fallen mehr oder weniger undeutlich aus, d. h. die charakteristischen Farben sind mehr oder weniger schmutzig, und zwar sowohl bei den frisch abgeschöpften Milchkügelchen als auch bei den isolierten Hüllen. Am besten glückt noch die Xanthoproteinreaktion. In Ammoniak sind die Serumphüllen ebenfalls grösstenteils unlöslich. V. Storch rechnet die von ihm isolierte Substanz zu den Muzinkörpern, da bei längerem Kochen mit starker Salzsäure eine reduzierende Substanz abgespalten wurde. Dieses Resultat V. Storch's kann ich bestätigen. Nach mehrstündigem Kochen mit 37 %iger Salzsäure gelang mir die Abspaltung eines reduzierenden Körpers in geringer Menge ebenfalls, dagegen niemals, auch bei lange andauerndem Kochen, mit 4—5 %iger Salzsäure.

Während der letzten Jahre hat Quincke mehrere umfangreiche Arbeiten über Oberflächenspannung veröffentlicht. Seine sehr interessanten und eingehenden Untersuchungen führten ihn zum Teil zu denselben Resultaten, wie ich sie bei der Untersuchung der Milchkügelchen gefunden habe. Quincke hebt nämlich mehrfach ausdrücklich hervor, dass die an der gemeinschaftlichen Grenzfläche zweier Flüssigkeiten durch Oberflächenspannung festgehaltene dünne Haut ausgebreiteter Flüssigkeit durch Temperaturerniedrigung, oder durch physikalische oder chemische Veränderung, erstarren oder fest

werden<sup>1)</sup> kann. Über die Dauer des flüssigen Übergangszustandes giebt Quincke<sup>2)</sup> an, dass derselbe bei den Niederschlagsmembranen, die bei der chemischen Reaktion zweier wässriger Metallsalzlösungen als wasserunlösliche Verbindungen entstehen, Sekunden bis Stunden, bei den Kolloïdsubstanzen Minuten, Tage und Jahre währen kann. Unter einer Emulsion versteht Quincke eine Trübung von flüssigen oder mit flüssiger Haut bekleideten schwebenden Teilchen<sup>3)</sup>. Er giebt also das Vorhandensein von festen Grenzflächen bei Emulsionen nicht zu. Gewöhnliche Milch sei eine Emulsion<sup>4)</sup>. Dass Quincke die Hüllen der Milchkügelchen für flüssig ansieht, geht ferner aus seinen Äusserungen über den Butterungsprozess unzweideutig hervor<sup>5)</sup>; er sagt nämlich ausdrücklich, dass durch die mechanische Erschütterung die Schutzschicht der flüssigen<sup>6)</sup> Blasenbüllen gesprengt und dadurch das Zusammenfliessen des Fettes ermöglicht wird.

Mir erscheint es fraglich, ob die Befunde Quincke's über Oberflächenspannung bei relativ einfach zusammengesetzten Flüssigkeiten ohne weiteres auf die Hüllen der Milchkügelchen zu übertragen sind, da die Milch eine aus sehr vielen chemischen Verbindungen bestehende, also sehr kompliziert zusammengesetzte Flüssigkeit ist. Dass die Hüllen der Milchkügelchen feste Stoffe enthalten, geht schon allein daraus hervor, dass Teile derselben regelmässig von den Milchkügelchen herunterzentrifugiert werden können, was nicht möglich wäre, wenn diese Membran nur aus einer Flüssigkeitsschicht bestände. —

Besonders auffallend sind, wie bereits wiederholt konstatiert, bei den einzelnen Versuchen die grossen Schwankungen im Aschen- und N-Gehalt der zuerst gewonnenen Serumbüllen gegenüber den später aufgestiegenen. Und zwar besitzen die zuerst isolierten Hüllen meistens einen höheren Aschen-, dagegen einen geringeren N-Gehalt als die später erhaltenen. Da nun zuerst die grösseren, später die kleineren Milchkügelchen aufsteigen, so stellte ich mir die Frage: Ist die chemische Zusammensetzung der Serumbüllen zum Teil ab-

---

1) Annalen der Physik, 4. Folge, Bd. 7 S. 632, 635, 637, 638, 639, 642, 680, 681. 1902.

2) Ebenda Bd. 9 S. 1015. 1902.

3) Ebenda Bd. 9 S. 1011. 1902.

4) Ebenda Bd. 9 S. 1009. 1902 und Pflüger's Archiv Bd. 19 S. 129. 1879.

5) Ebenda Bd. 9 S. 1018. 1902.

6) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

hängig von der Grösse der Milchkügelchen? Um diese Frage beantworten zu können, stellte ich einige Versuche an, deren Resultate weiter unten mitgeteilt sind. Bei der Versuchsanordnung waren im wesentlichen folgende Erwägungen massgebend: Das Fett ist in der Milch in einer sehr feinen Emulsion vorhanden. Wenn ich nun eine Milchprobe in zwei Portionen teilte, von denen ich die eine zur Gewinnung der Serumbüllen direkt verwendete, während die andere zunächst mittelst der Zentrifuge entrahmt, sodann mit geschmolzenem und filtriertem Butterfett emulgiert wurde, und zwar nur so schwach, dass die entstehenden Milchkügelchen erheblich grösser wären als die der natürlichen Vollmilch, so mussten die Hüllen dieser grösseren künstlichen Milchkügelchen einen höheren Aschen- und einen geringeren N-Gehalt haben als die der kleineren natürlichen Milchkügelchen, wenn die oben gemachte Annahme zu Recht bestand. Ausserdem liess sich die Frage bei demselben Versuch noch dadurch beantworten, dass ich die natürlichen sowohl als auch die künstlichen Milchkügelchen in zwei Abschnitten gewann; es musste dann die erste Portion mit den grösseren Milchkügelchen aschereicher und N-ärmer sein als die zweite, welche aus kleineren Milchkügelchen bestand.

XII. Versuch. (Vom 24—28. Oktober 1902.)

Mit 24 Litern Milch.

A. 12 Liter Milch werden unter Wasser geleitet, die Serumbüllen, wie bekannt, gewonnen.

B. 12 Liter Milch werden mittelst Zentrifuge entrahmt, darauf mit geschmolzenem und filtriertem Butterfett emulgiert<sup>1)</sup> und dann weiter wie A behandelt. In Milch und Wasser 0,1% NaFl als Desinfiziens. A<sub>1</sub> resp. B<sub>1</sub> am ersten Tage, A<sub>2</sub> resp. B<sub>2</sub> am zweiten, dritten und vierten Tage gewonnene Serumbüllen.

Tabelle XV.

		A. Natürliche Serumbüllen		B. Künstliche Serumbüllen	
		1.	2.	1.	2.
In 100	Asche . . . . .	36,79	27,81	66,19	52,82
Trocken-	Organische Substanz	63,21	72,19	33,81	47,18
substanz	N . . . . .	8,20	8,35	3,15	4,72
N in 100	organischer Subst. .	12,97	11,57	9,34	10,00

1) Beseitigung der kleinen Luftblasen in der Milchemulsion durch Evakuieren der Milch vor dem Einfliessen unter Wasser, so dass in den abgeschöpften Fettkugeln das Evakuieren nicht mehr nötig war.



Die grösseren Serumhüllen der künstlichen Milchkügelchen haben also in der That einen höheren Aschengehalt als die kleineren der natürlichen Milchkügelchen, und ebenso enthalten die Serumhüllen der zuerst gewonnenen grösseren Milchkügelchen sowohl bei der Probe A als auch bei Probe B mehr Asche als die kleineren, später erhaltenen Hüllen. Während ferner die künstlichen Serumhüllen des ersten Versuchstages einen hohen Aschengehalt und geringen N-Gehalt der organischen Substanz besitzen, enthalten umgekehrt jene der drei späteren Tage einen beträchtlich geringeren Aschen- und einen höheren N-Gehalt.

XIII. Versuch. (Vom 15.—16. November 1902.)

Der vorhergehende Versuch wird mit einer andern Milch wiederholt, nur dass sowohl bei Probe A wie B lediglich die innerhalb der ersten 24 Stunden gewonnenen Serumhüllen analysiert wurden. In Milch und Wasser 0,1% NaFl.

Tabelle XVI<sup>1)</sup>.

		A. Natürliche Serumhüllen	B Künstliche Serumhüllen
In 100	Asche . . . . .	41,51	68 00
Trocken-	Organische Substanz . . . . .	58,49	32,00
substanz	N . . . . .	7,90	3,89
N in 100	organischer Substanz . . . . .	13,50	12,16

Das Resultat ist also das gleiche wie bei dem vorhergehenden XI. Versuch.

Bei dem folgenden

XIV. Versuch (vom 3.—7. Dezember 1902)

wurden sowohl die natürlichen als auch die künstlichen Serumhüllen in zwei Portionen, A<sub>1</sub> resp. B<sub>1</sub> am ersten und A<sub>2</sub> resp. B<sub>2</sub> am zweiten, dritten und vierten Tage, gewonnen und ausserdem das Verhältnis der Fettkügelchen zu den zugehörigen Hüllen gewichtsmässig ermittelt. Die Milch wird mit 0,1 % NaFl versetzt; in das Wasser kein Desinfiziens.

Tabelle XVII.

		A. Natürliche Serumhüllen		B. Künstliche Serumhüllen	
		1.	2.	1.	2.
In 100	Asche . . . . .	4,82	5,10	10,45	9,63
Trocken-	Organische Substanz	95,18	94,90	89,55	90,37
substanz	N . . . . .	12,50	12,23	5,92	7,07
N in 100	organischer Substanz	13,12	12,89	6,60	7,82

1) In der Asche der bei beiden Versuchen Tabelle XV und XVI gewonnenen Serumhüllen liess sich Fl nicht nachweisen.



Der Gehalt der Serumphüllen an Aschenbestandteilen ist in diesem Falle, wie auch bei einer Anzahl früherer Versuche, sehr gering; die grösseren künstlichen Serumphüllen enthalten wiederum sehr viel mehr davon (etwa die doppelte Menge) als die kleineren natürlichen, und ebenso ist bei letzteren der N-Gehalt der organischen Substanz etwa doppelt so hoch als bei ersteren. Ein Einfluss der Grösse der Fettkügelchen auf die Zusammensetzung der zugehörigen Hüllen im angedeuteten Sinne ist also, wie auch dieser Versuch zeigt, vorhanden.

Über das Gewichtsverhältnis zwischen Fett und Hüllen der bei diesem Versuch gewonnenen Milchkügelchen giebt die folgende Tabelle Aufschluss:

Tabelle XVIII.

	A. Natürliche Milchkügelchen				B. Künstliche Milchkügelchen			
	1		2		1		2	
	g	%	g	%	g	%	g	%
Fett	90,83	97,50	59,58	98,72	53,50	96,22	71,08	98,84
Hüllen	2,33	2,50	0,77	1,28	2,10	3,78	0,83	1,16
Sa.	93,16	100,00	60,35	100,00	55,60	100,00	71,91	100,00

Vorstehende Tabelle scheint der bisher gemachten Annahme zu widersprechen, dass zuerst die grossen, dann die kleinen Fettkügelchen aufsteigen resp. die natürlichen Fettkügelchen der Milch kleiner als die der künstlichen Emulsion wären. Nach bekannten Gesetzen müsste doch bei den kleinen Kugeln, entsprechend ihrer im Verhältnis zum Volum grösseren Oberfläche, mehr Hüllsubstanz auf die Gewichtseinheit Fett kommen. Beinahe das Umgekehrte zeigt jedoch obige Bestimmung. Allein, die mikroskopische Untersuchung sowohl der Milchkügelchen selbst als der nach der Ätherextraktion gewonnenen hohlkugelartigen Gebilde, als welche die Serumphüllen erscheinen, ergab, dass die Grössenverhältnisse der Kugeln doch so waren, wie eben angenommen. Es bleibt also nur der Schluss übrig, dass die meisten grossen Fettkugeln stärkere, trockensubstanzreichere Hüllen gehabt haben.

#### XV. Versuch. (Vom 15.—17. Januar 1903.)

Ein Drittel der Milch wird sofort unter Wasser geleitet, die Serumphüllen, wie bekannt, gewonnen, die übrige Milch mittels der Zentrifuge entrahmt und in zwei Portionen geteilt, von denen ich die eine schwach, die andere stärker mit

geschmolzenem und filtriertem Butterfett emulgierte und dann weiter behandelte wie das erste Drittel der Milch. Die Milchkügelchen werden in nur einer Portion und zwar nach 48 Stunden gewonnen. In Milch und Wasser kein Desinfiziens.

Die Resultate der Untersuchung enthält die folgende

Tabelle XIX.

a) Natürliche Serumphüllen. b) Künstliche Serumphüllen (starke Emulgierung).  
c) Künstliche Serumphüllen (schwache Emulgierung).

		a	b	c
In 100	Ache . . . . .	4,59	9,64	8,62
Trocken-	Organische Substanz . . . . .	95,41	90,36	91,38
substanz	N . . . . .	12,33	8,29	7,68
N in 100	organischer Substanz . . . . .	12,92	9,16	8,41

Die Resultate stimmen mit den bei den vorhergehenden Versuchen erhaltenen gut überein, nur dass der Aschengehalt der durch schwache Emulgierung hergestellten, also grösseren Serumphüllen ein wenig geringer war als der durch stärkere Emulgierung gewonnenen (8,62 % gegen 9,64 %), jedenfalls aber bedeutend höher als der der erheblich kleineren natürlichen Serumphüllen. Der N-Gehalt in der organischen Substanz ist bei den natürlichen Serumphüllen stets erheblich höher als bei den künstlichen (vergl. Tab. XV, XVI, XVII und XIX). Aus den vorstehenden Untersuchungen geht hervor, dass ein Einfluss der Grösse der Milchkügelchen auf die Zusammensetzung der Serumphüllen zwar wahrscheinlich gemacht, aber sicher nicht das einzig wirksame Moment für die gefundenen Unterschiede ist. Hiermit fällt die Hypothese der rein physikalischen Erklärung der Entstehung der Hüllen aus der jeweilig dieselben umgebenden Milchflüssigkeit.

Mikroskopische Untersuchungen.

Ich versuchte nunmehr, die Serumphüllen der Milchkügelchen durch Färbung mikroskopisch sichtbar zu machen und ihre Struktur zu erkennen. Ich stiess hierbei auf erhebliche Schwierigkeiten. Dieselben bestehen einmal darin, dass die gelösten Eiweisskörper der Milch die meisten Farbstoffe energischer an sich reissen als die Serumphüllen. So gelang z. B. die Färbung der letzteren nicht, auch

wenn ich die Milch, und zwar mit einer grossen Zahl von Anilinfarbstoffen, geradezu überfärbte, so dass die Milch wie schwarze, grüne, blaue u. s. w. Tinte aussah. Der Rahm schied sich als beinahe oder wirklich rein weisse Schicht darüber ab. Ferner ist die Kugelgestalt eines Körpers für die mikroskopische Beobachtung etwaiger Hüllen insofern recht ungünstig, als je nach der Einstellung des Tubus leicht dunkler gefärbte Kreise um die Tröpfchen erscheinen und Hüllen vortäuschen. Bei der Untersuchung der Struktur der Serumphüllen ist es weiterhin sehr schwer, zu sagen, ob z. B. die häufig beobachteten feinen Falten derselben a priori vorhanden oder etwa erst sekundär durch mechanische Eingriffe, etwa durch Wasserentziehung oder Quellung, entstanden sind.

Die Färbung der Milchkügelchen nahm ich in folgender Weise vor:

Frische Milch wird unter eine Säule von physiologischer Kochsalzlösung oder Leitungswasser gebracht. Die aufsteigenden Milchkügelchen werden dicht unter der Oberfläche der Kochsalzlösung (an der Oberfläche bleiben viele Milchkügelchen aneinander kleben und erschweren somit die mikroskopische Untersuchung) mit einer Pipette entnommen, auf Deckgläschen verteilt und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet; die Deckglaschen werden sodann in eine alkoholische oder wässrige Lösung von Methylviolett oder Fuchsin gestellt oder auch erst, nachdem sie vorher mit Äther entfettet waren. Die Färbbarkeit der Serumphüllen durch wässrige Fuchsinlösung möchte ich deshalb noch besonders hervorheben, weil Sinéty <sup>1)</sup> diese Thatsache bestreitet und infolgedessen den Schluss zieht: die Fettkügelchen könnten keine feste Membran besitzen, da sämtliche koagulierten Eiweisskörper durch wässrige Fuchsinlösung rot gefärbt würden.

Übrigens gelingt die Färbung der Serumphüllen mit wässriger Fuchsinlösung ganz besonders gut, wenn man die Milchkügelchen vorher in eine Beize, und zwar eine 2—4 %ige Karbolsäurelösung, gebracht hat. Bei dieser Methode werden die Serumphüllen der einzelnen Milchkügelchen sehr verschieden intensiv gefärbt, was meines Erachtens nur so gedeutet werden kann, dass die Serumphüllen der verschiedenen Milchkügelchen eine abweichende chemische Zusammensetzung haben, also auch individuell verschieden sind.

---

1) Hermann, Physiologie Bd. 5 (I) S. 375.

Nach der Färbung der Milchkügelchen durch Methylviolett oder Fuchsin entfernt man den überschüssigen Farbstoff mit Alkohol oder Wasser. Man kann nun nicht nur die Randzone, sondern auch jede Stelle der Oberfläche im mikroskopischen Bilde deutlich gefärbt erkennen. Die Hüllen sind häufig nicht homogen; bisweilen scheinen sie in viele feinste Fältchen gelegt, oder man kann dünnere und stärker verdickte Stellen an ihnen wahrnehmen, so dass die Fettkügelchen in einem Maschenwerk eingebettet zu sein scheinen. Ähnliche Bilder erhielt ich auch, wenn ich die Milchkügelchen vor der Färbung nicht erst trocknete, sondern sie in Uhrschildchen direkt mit der Farbstofflösung zusammenbrachte. Die Lücken zwischen den leisten- oder maschenartigen Verdickungen reichen übrigens nicht bis auf die Fettsubstanz, da auch diese Zwischenräume färbbar sind.

Ich versuchte, Schnitte durch die Milchkügelchen zu legen, um den Rand der Hüllen besser sichtbar zu machen; es wurden zu dem Zweck die gefärbten Milchkügelchen in eine Gelatinelösung gebracht und dieser darauf mittels Alkohols so viel Wasser entzogen, dass Schnitte mit dem Mikrotom ausgeführt werden konnten. Die Hüllen zerfielen bei dieser Prozedur jedoch stets in Form eines körnigen Detritus; sie sind zu brüchig, um einen Schnitt zu ermöglichen.

### **Zusammenfassung der Resultate:**

1. Die Fettkügelchen der Milch besitzen Hüllen mit festen Substanzen, wahrscheinlich wirklich feste Membranen.

2. Bei dem Aufbau der die Milchkügelchen umgebenden Hüllen beteiligen sich

A. organische Verbindungen, und zwar

α) stickstoffhaltige und

β) stickstofffreie Körper und

B. anorganische Substanzen, in erster Linie Kalk; demnächst in meist geringeren Mengen Phosphorsäure, Magnesia und Schwefelsäure, welche letztere zum grössten Teil organisch gebundenem Schwefel entstammen dürfte.

3. Das Verhältnis dieser Substanzen zu einander wie die Stärke der Hüllen ist bei der Milch verschiedener Tiere derselben Art ausserordentlichen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen in der Zusammensetzung der Serumbüllen sind wahr-

scheinlich auf das wechselnde Verhältnis der in den verschiedenen Milcharten vorhandenen, zum Aufbau der Hüllen dienenden Substanzen zu einander zurückzuführen. In den vier folgenden Tabellen sind die bei den sämtlichen Versuchen gefundenen Schwankungen einzelner Bestandteile der Serumphüllen derart zusammengestellt, dass in Tab. XX das Verhältnis von N zu Asche, " " XXI " " " organischer Substanz zu Asche, " " XXII " " " N zu P und " " XXIII " " " Asche zu P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> eingetragen wurde.

Tabelle XX.

N zu Asche = 1:

Serum- hüllen	Tab. II	Tab. III	Tab. V	Tab. VII <sup>1)</sup>	Tab. VIII	Tabelle X				
						a	b	c	d	e
I	11,3	3,2	6,1	3,31	0,59	0,11	0,10	0,65	0,10	0,09
II	14,7	—	8,97	1,49	0,46	0,41	0,28	0,58	0,26	—
III	10,1	—	1,88	—	—	—	—	—	—	—
IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	—	—	0,64	—	—	—	—	—	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII	0,66	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	—	—	0,62	—	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	0,70	—	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Serum- hüllen	Tab. XI		Tab. XV.		Tab. XVI		Tab. XVII		Tab. XIX		
	1	2	A	B <sup>1)</sup>	A	B <sup>1)</sup>	A	B <sup>1)</sup>	a	b <sup>1)</sup>	c <sup>1)</sup>
I	0,56	0,70	4,48	21,0	5,26	17,47	0,39	1,77	0,37	1,16	1,12
II	0,70	0,57	3,27	11,19	—	—	0,42	1,36	—	—	—
III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Das Verhältnis von N zu Asche schwankte also bei den natürlichen Serumphüllen zwischen 1:0,09 (Tab. X e) und 1:14,7 (Tab. II II) und bei den künstlichen Serumphüllen zwischen 1:1,12 (Tab. XIX c) und 1:21,0 (Tab. XV B).

1) Künstliche Serumphüllen.

Tabelle XXI.

Organische Substanz zu Asche = 1 :

Serum- hüllen	Tab. I	Tab. III	Tab. V	Tab. VII <sup>1)</sup>	Tab. VIII	Tab. X.				
						a	b	c	d	e
I	0,86	0,33	0,53	0,38	0,08	0,02	0,01	0,08	0,02	0,01
II	0,82	—	0,64	0,22	0,06	0,06	0,03	0,08	0,03	—
III	—	—	0,19	—	—	—	—	—	—	—
IV	—	0,80	—	—	—	—	—	—	—	—
V	—	—	0,08	—	—	—	—	—	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	—	—	0,07	—	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	0,08	—	—	—	—	—	—	—

Serum- hüllen	Tab. XI		Tab. XV		Tab. XVI		Tab. XVII		Tab. XIX		
	1	2	A	B <sup>1)</sup>	A	B <sup>1)</sup>	A	B <sup>1)</sup>	a	b <sup>1)</sup>	c <sup>1)</sup>
I	0,08	0,10	0,58	1,96	0,71	2,12	0,05	0,12	0,48	0,11	0,94
II	0,09	0,08	0,38	1,12	—	—	0,05	0,11	—	—	—
III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IX	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Das Verhältnis von organischer Substanz zu Asche schwankte also bei den natürlichen Serumbüllen zwischen

1 : 0,01 (Tab. X b und e) und 1 : 0,86 (Tab. I I)

und bei den künstlichen Serumbüllen zwischen

1 : 0,11 (Tab. XVII b und XIX b) und 1 : 2,12 (Tab. XVI b).

Tabelle XXII.

N : P = 100 :

Serumbüllen	Tab. II	Tab. III	Tab. V	Tab. VII <sup>1)</sup>	Tab. VIII
I	3,9	2,53	3,4	0,48	0,15
II	4,8	—	5,5	3,1	2,23
III	15,5	—	6,1	—	—
VII	7,9	—	—	—	—
VIII	—	—	5,7	—	—
IX	—	—	3,2	—	—

1) Künstliche Serumbüllen.

Das Verhältnis von N : P schwankt also  
bei den natürlichen Serumbüllen zwischen  
100 : 0,15 (Tab. VIII I) und 100 : 15,5 (Tab. II III)  
und bei den künstlichen Serumbüllen zwischen  
100 : 0,48 (Tab. VII I) und 100 : 3,1 (Tab. VII II).

Tabelle XXIII.  
Asche zu  $P_2O_5 = 100$  :

Serumbüllen	Tab. I	Tab. II	Tab. III	Tab. V	Tab. VII <sup>1)</sup>	Tab. VIII
I		1,57	3,61	2,54	3,92	1,90
II	0,34	1,49	—	—	12,23	22,19
III	—	7,01	—	14,40	—	—
IV	—	—	11,25	—	—	—
VI	—	—	48,43	—	—	—
VII	—	34,25	—	—	—	—
VIII	—	—	—	42,10	—	—
IX	—	—	—	19,42	—	—
X	—	—	21,03	—	—	—
XI	—	—	26,85	—	—	—

Das Verhältnis von Asche zu  $P_2O_5$  schwankt also  
bei den natürlichen Serumbüllen zwischen  
100 : 0,34 (Tab. I II) und 100 : 48,43 (Tab. III VI)  
und bei den künstlichen Serumbüllen zwischen  
100 : 3,92 (Tab. VII I) und 100 : 12,23 (Tab. VII II).

4. Aber auch die Hüllen der früher und später aufsteigenden  
Milchkügelchen besitzen eine sehr abweichende chemische Zusammen-  
setzung. Zum Teil sind diese Differenzen darauf zurückzuführen,  
dass, abgesehen von vielleicht selbständigen Wandlungen der  
Hüllen, ein Stoffaustausch zwischen einigen die Serumbüllen auf-  
bauenden Substanzen und gewissen Bestandteilen der umgebenden  
Milchflüssigkeit stattfindet; jedoch weisen einige Versuchsergebnisse  
noch auf eine andere Deutung hin. Die Tatsache nämlich, dass die  
Serumbüllen bei Verwendung einer wässerigen Karbolfuchsinlösung  
verschieden intensiv gefärbt werden, die weitere Tatsache, dass der  
Aschengehalt von den Hüllen später aufgestiegener Milchkügelchen  
ein höherer (II. und VII. Versuch) sein kann als von solchen der  
früher aufgestiegenen Milchkügelchen, scheint mir neben der Er-

1) Künstliche Serumbüllen.

wägung, dass diese Differenzen zu gross sind, um ausschliesslich in dem oben angegebenen Sinne gedeutet werden zu können, dafür zu sprechen, dass die Hüllen der früher aufgestiegenen Milchkügelchen von denen der später gewonnenen individuell verschieden sind. Inwieweit diese Hypothese zutrifft, wird sich erst auf Grund weiterer Arbeiten ergeben. — Ferner hat, wie gezeigt, die Grösse der Fettkugeln einen Einfluss auf die chemische Zusammensetzung ihrer Hüllen.

5. Unsere Auffassung über die Entstehung der Serumhüllen geht dahin, dass durch die an den Grenzflächen zwischen Fetttröpfchen und den umgebenden Flüssigkeiten wirksamen Molekularkräfte die Bedingungen für die Ausfällung von organischen (und zwar N-haltigen und N-freien) Substanzen einerseits und Aschenbestandteilen (insbesondere Kalk) andererseits vorhanden sind. Ein Analogon zu diesem Prozess bieten viele chemische Reaktionen in ihrem ersten Verlauf. Es ist nämlich eine bekannte Thatsache, dass bei gewissen Fällungsmethoden die Niederschläge an den Wandungen der Gefässe und an den Glasstäben auftreten, bevor das im Inneren der Flüssigkeiten geschieht (Kontaktwirkung).

6. Es gewinnt an Wahrscheinlichkeit, dass sich die Hüllen der Fettkügelchen bei ihrer Entstehung entsprechend der dann noch nicht fertigen Milch eben in anderer Weise bilden müssen als die Serumhüllen der in der fertigen Milch emulgierten Fettteile. Darin liegt auch wohl ein Moment, dass später durch die Einwirkung des veränderten umgebenden Mediums sich auch die natürlichen Serumhüllen mit der Zeit in ihrer Zusammensetzung verändern.

7. Durch die vorstehenden Untersuchungen ist nicht nur bewiesen, dass die Hüllen grossen Schwankungen in ihrer chemischen Zusammensetzung unterworfen sind, sondern es ist auch bewiesen: Die Hüllen der Milchkügelchen sind sehr labile, sich vielfach verändernde Gebilde.

Schliesslich möchte ich noch bemerken, dass mir die Bezeichnung „Serumhüllen“ eine wenig glückliche zu sein scheint. Unter Serum pflegt man sich eine Lösung von Eiweisskörpern und Salzen vorzustellen. Nun bestehen aber die Hüllen der Milchkügelchen nicht aus einer an der Oberfläche der Fettkügelchen durch Molekularkräfte festgehaltenen Lösung, sondern mindestens grossenteils aus fester Substanz. Ferner enthält die Substanz nicht nur Eiweissverbindungen und Salze, sondern auch stickstofffreie Verbindungen,



und endlich sind Aschenbestandteile, insbesondere Kalk, häufig in sehr grossen Mengen in den Hüllen vertreten. Ich möchte desshalb vorschlagen, die von Ascherson für die Hüllen der Milchkügelchen eingeführte Bezeichnung „Haptogenmembran“, welche mir sowohl im Hinblick auf die Entstehung der Hüllen und ihre physikalische Beschaffenheit als auch in Anbetracht der ausserordentlich schwankenden Zusammensetzung derselben sehr viel treffender zu sein scheint, wieder aufzunehmen.

---

(Aus dem physiologischen Laboratorium der zoologischen Station zu Neapel.)

## Studien über die Statocysten.

### I. Mittheilung.

#### Versuche an Cephalopoden und Einschlägiges aus der menschlichen Pathologie.

Von

Dr. **Alfred Fröhlich** (Wien).

---

(Mit 20 Textfiguren.)

---

Die im Nachfolgenden zur Beschreibung gelangenden Beobachtungen sind das Resultat von Versuchen, die ich in den Monaten März und April des Jahres 1903 an der zoologischen Station zu Neapel anstellte.

Ich darf es nicht unterlassen, an dieser Stelle dem hohen k. k. Ministerium für Cultus und Unterricht für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes an der zoologischen Station meinen ergebensten Dank abzustatten. Ferner danke ich auf's Herzlichste Herrn Cav. Dr. Lo-Bianco, der mich zu jeder Zeit reichlich mit Material versorgte, sowie Herrn Dr. Jatta für seinen Rath bezüglich der Wahl der Operationsmethode.

Meine Versuche erstreckten sich auf einige marine Thiere und zwar auf:

1. Cephalopoden,
2. Crustaceen,
3. Das Seepferdchen.

Ich will im Folgenden zunächst bloss über die Versuche an Cephalopoden berichten, da mir das Verhalten dieser Thiere in mancher Beziehung typisch erscheint; die Experimente an Crustaceen und an Seepferdchen werde ich gesondert in Kürze mittheilen. Der Einfachheit halber seien zunächst meine eigenen Beobachtungen geschildert. Im Anschlusse daran folgt eine Uebersicht der hierher

gehörigen Litteratur, sowie ein Vergleich meiner Versuchsergebnisse mit den in der Litteratur niedergelegten Beobachtungen, namentlich an höheren Thieren, sowie aus der menschlichen Pathologie.

## I.

### I. Material und Operationsmethode.

Zu Versuchszwecken eignen sich die Octopoden wesentlich besser als die Dekapoden. Erstere überstehen die nothwendigen Eingriffe weitaus leichter, während Dekapoden (wie *Sepia*) einer Blutung oder Infection leicht erliegen. Meist verwendete ich grosse, kräftige Exemplare von *Eledone moschata*, ein Mal ein grosses Exemplar von *Eledone Aldrovandi*, einige Male kleine Exemplare anderer Octopoden, wie *Octopus makropus*.

Die an diesen genannten Arten beobachteten Erscheinungen sind im Wesentlichen identisch, so dass ich mich darauf beschränken kann, über meine Experimente an *Eledone moschata* zu berichten.

Die frisch gefangenen Thiere wurden zunächst mindestens einen Tag lang in einem geräumigen Aquarium belassen und erst, wenn sie sich als normale Individuen gezeigt hatten, verwendet.

Die Entfernung der Statolithen wurde in folgender Weise vorgenommen: Die Arme des Thieres wurden in einen kleinen Sack aus grober Leinwand gesteckt<sup>1)</sup> und dieser dicht oberhalb der Knorpelkapsel, welche die grossen Ganglien des Centralnervensystems einscheidet, unmittelbar vor dem Abgange der acht Fangarme kräftig abgeschnürt. Dann wurde auch das andere Ende des Sackes über den freien Enden der Arme kräftig festgebunden; nur so ist das Thier völlig wehrlos, da die Saugnäpfe auf dem groben, luftdurchlässigen Gewebe des Sackes nicht haften. Ein mit der Seewasserleitung verbundenes Glasrohr, das in den spaltförmigen Raum zwischen Körper und Mantel des Thieres gesteckt wird, besorgt die Respiration; sodann wird das ganze Thier auf den von v. Uexküll angegebenen Cephalopodenhalter gelegt, und zwar auf den Rücken, so dass der Trichter gegen den Beschauer gewendet ist. Sodann wird der Athemsipho leicht seitwärts gezogen und nach Anlegung

---

1) Vgl. v. Uexküll.

eines mehrere (3—4) Centimeter langen Schnittes rechts vom Trichter<sup>1)</sup> und mit der Längsachse des Thieres parallel vorsichtig durch die derbe Muskulatur der Arme in die Tiefe vorgedrungen, wobei die blauschimmernden Blutgefässe mit Sorgfalt vermieden werden müssen, was bei einiger Uebung unschwer gelingt. Wenn der Schnitt die Muskeln ganz durchtrennt hat, liegt die knorpelige Kapsel, in der sich die Centralganglien befinden, vor, und wenn man die Muskeln zu Seiten der Incision auseinanderdrängt, so sieht man den Statolithen ganz deutlich durch den Knorpel hindurchschimmern. Nun wird die knorpelige Wand der Statocyste eröffnet und der Statolith mit einer spitzen Pinzette hervorgeholt. Man kann dann die Innenwand des Hohlraumes mit einem kleinen scharfen Löffel auskratzen. Zur Entfernung des anderen Statolithen genügt es, die (knorpelige) Scheidewand zwischen den beiden Statocysten zu durchstossen: durch die Perforationsöffnung kann dann der Statolith der anderen Statocyste leicht extrahirt werden.

Es ist mir aber auch unschwer gelungen, von einer Incision links vom Siphon (über links und rechts vgl. die Anmerkung 1), die andere — vom Thiere aus rechte — Statocyste isolirt zu zerstören resp. ihren Statolithen zu entfernen. Nur liegen hier grössere Blutgefässe in unmittelbarer Nähe. Der ganze Eingriff muss ohne jedwede Blutung verlaufen. Eröffnung von Blutgefässen wird im Allgemeinen sehr schlecht vertragen. Nur ausnahmsweise trat nach Stillung einer stärkeren Blutung Erholung des Thieres ein.

Die kleine Wunde wurde durch Nähte verschlossen, das Thier befreit und zur Beobachtung in das Bassin zurückversetzt. Die Ausfallserscheinungen nach Zerstörung der Statocysten treten unmittelbar im Anschluss an die Operation in Erscheinung, gewinnen jedoch an Deutlichkeit, wenn man die Statocysten nach Entfernung der Statolithen mit kleinen, in Cocainlösung (3—5 %) getränkten Wattebäuschchen tamponirt<sup>2)</sup>. Irgend welche Nebenerscheinungen, die auf

---

1) Der Ausdruck rechts bezieht sich auf die Lage des Thieres auf dem Operationsgestelle zum Operateur. Bezogen auf die normale Attitude der Thiere liegt die Incision links von der Medianlinie; die bei dieser Schnittführung zunächst sichtbare Statocyste ist die linke.

2) Dieses von Gaglio (43, 44) beschriebene und wiederholt angewendete Verfahren bietet insofern Vorthelle, als etwaige Reizerscheinungen, die an den Nervenenden durch den Eingriff gesetzt werden, verschwinden und die im

Cocainintoxication zu beziehen gewesen wären, habe ich niemals feststellen können.

In der Mehrzahl der Versuche wurde übrigens von der Verwendung von Cocain abgesehen, ohne dass die beobachteten Phänomene Abweichungen von den durch Anästhesierung der Statocysten hervorgerufenen zeigten. Die Thiere überlebten die Eingriffe, falls diese ohne Blutung verlaufen waren, stets eine Reihe von Tagen. Ueber eine Woche hinaus gelang es mir kein Thier am Leben zu erhalten.

## II. Störungen der Locomotion beim Schwimmen.

Die nach Zerstörung der Statocysten bei Eledone zum Vorschein kommenden Anomalien beim Schwimmen entsprechen der von Y. Delage (21) gegebenen Beschreibung. Aus seiner Ruhe aufgestört, versucht ein operirtes Thier, durch einige kräftige Schwimmbewegungen zu entfliehen. Hierbei treten die verschiedensten Rollungen um die Längsachse, Drehungen um eine transversal durch den Körper gelegte Achse (Ueberpurzeln) u. s. w. auf.

Ausdrücklich sei betont, dass eine Regelmässigkeit in der Richtung der Rollungen in keiner Weise festgestellt werden kann. Das operirte Thier rollt um seine Längsachse bald im Sinne, bald gegen die Bewegungsrichtung eines Uhrzeigers<sup>1)</sup>. Die Richtung dieser Rollungen ist unabhängig davon, ob man nur die linke oder nur die rechte, oder beide Statocysten, sei es einzzeitig oder zweizzeitig, in Angriff genommen hat.

---

unmittelbaren Anschluss an die Operation manifest gewordenen Phänomene nunmehr nur im Sinne von Ausfallserscheinungen gedeutet werden können.

Das Verfahren der Cocainisirung der Bogengänge des Labyrinthes ist jedoch, soweit ich sehe, schon vor Gaglio von König im Jahre 1897 angewendet worden.

1) Ich wähle zur Bezeichnung der Rotation den Vergleich mit der Drehung eines Uhrzeigers, und zwar vom Standpunkt des Beobachters aus, auf den das Thier zuschwimmt. Nach meiner Ansicht wird die Drehungsrichtung hierdurch klarer versinnbildlicht als durch die von anderen Autoren (allerdings für andere Thiergattungen) gebrauchten Ausdrücke „Rollung nach links“, „Rollung nach rechts“, „Drehung von rechts über den Rücken herum nach links“ etc.

Diese Beziehung wirkt bei den Cephalopoden, die ja mit dem Körperende vorausschwimmen, noch weniger anschaulich. Auch für meine Beobachtungen an Krebsen und am Seepferdchen werde ich den Vergleich mit der Drehung des Uhrzeigers beibehalten.

Gegenüber der Regelmässigkeit der Rollungen bei anderen einseitig labyrinth-(oder statocysten-)losen Thiergattungen wirkt diese Erscheinung in gewissem Sinne merkwürdig. Doch ist zu bedenken, dass bekanntlich bei den Cephalopoden die Propulsion oder richtiger die Retropulsion so erfolgt, dass durch Erschlaffung der Mantelmuskulatur Wasser in die Mantelhöhle eingesaugt und sodann durch eine kräftige Contraction des Mantels durch den Trichter hindurch ausgestossen wird; dabei legt sich der Mantel dicht an den Anfangstheil des Trichters an, so dass das Wasser unter normalen Verhält-

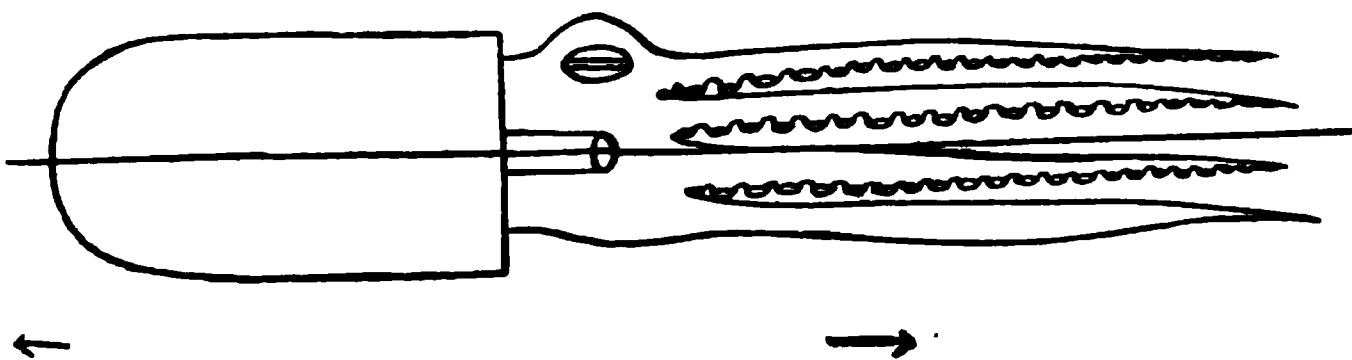


Fig. 1. Schema der normalen Fortbewegung eines Cephalopoden. Der Pfeil rechts bedeutet die Ausstossungsrichtung des Wassers aus dem Trichter, der Pfeil links die hieraus resultierende Bewegungsrichtung (Retropulsion).

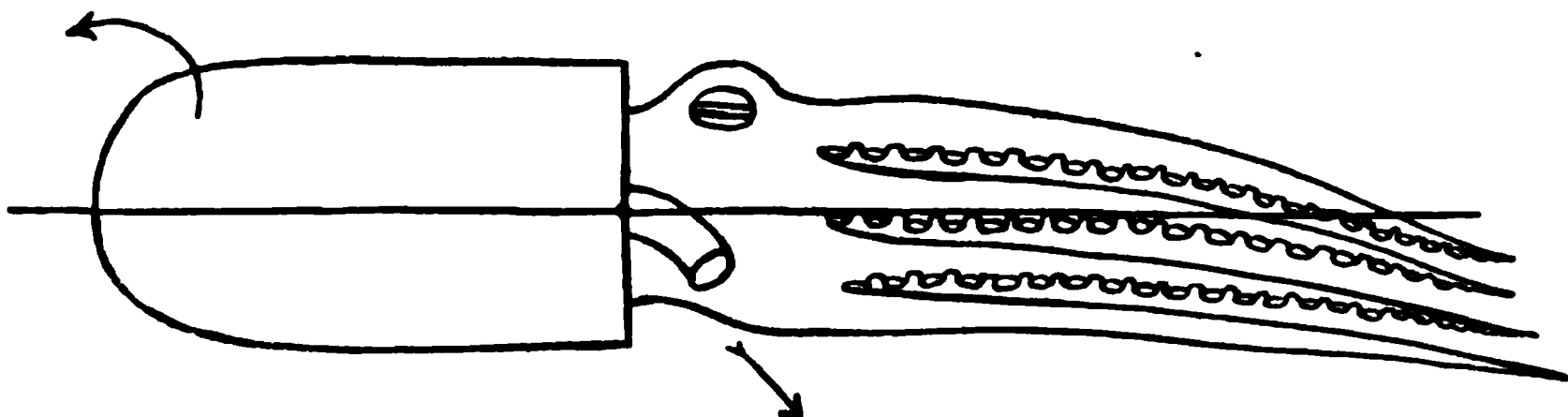


Fig. 2. Schematische Darstellung des Zustandekommens einer Drehung um die Längsachse des Körpers (Rollung). Bedeutung der Pfeile wie in Fig. 1.

nissen nur durch den Trichter und nicht durch den Spalt zwischen Mantel und Basaltheil des Trichters entleert wird. Der Trichter ist während der Expulsion des Wassers beim Schwimmen gerade nach hinten (d. i. gegen die Arme zu) gerichtet. Daraus resultirt normaler Weise eine geradlinige Fortbewegung ohne Rollung (Fig. 1).

Ist jedoch durch Entfernung der Statolithen (resp. der Statocysten) die Coordination der Muskelthätigkeit gestört worden, haben abnorme Spannungsverhältnisse in der Muskulatur daraus resultirt (vgl. weiter unten S. 422 und ff.), so kann die Längsachse des nicht genau median gelegenen Trichters unter Umständen einen Winkel mit der Längsachse des Rumpfes einschliessen (Fig. 2), welcher Winkel — ausgehend von der normalen Schwimmposition

mit nach abwärts gekehrtem Bauche — nach oben oder nach unten offen ist. Die Beobachtung ergibt, dass das Trichterende in solchen Fällen leicht bogenförmig gekrümmt ist. Die Folge hiervon muss sein, dass bei Ausstossung des Wassers bei dieser abnormalen Haltung des Trichters dem Thiere nicht eine einfache gerade Retropulsionsbewegung ertheilt wird, sondern dass sich diese mit einer Rotation um die Längsachse des Körpers combinirt. In welchem Sinne diese Rollung erfolgt, das wird lediglich von der augenblicklichen Stellung des Trichters abhängen — von der Seite, nach welcher hin der Trichter deviirt. Bei der Ausstossung des Wassers muss selbstverständlich die Rotation im entgegengesetzten Sinne des besprochenen Winkels statthaben. Wie bereits oben hervorgehoben, war bei operirten Thieren eine Gesetzmässigkeit der Rollung in Bezug auf die einzelnen Statocysten nicht zu constatiren. Eine solche würde nur von gesetzmässigen Stellungsveränderungen des Trichters nach Statocystenzerstörung herrühren können. Bei dem weder streng bilateral-symmetrischen noch radiären Typus der Anordnung von Trichter und Mantel wird eine solche gesetzmässig geänderte Inner-  
vation resp. Stellungsänderung nicht zu erwarten sein, vielmehr werden die Rollungen von mehr zufälligen Deviirungen des Trichters abzuleiten sein. Hierbei muss erwähnt werden, dass beim seiner Statocysten beraubten Thiere nicht jede Schwimmbewegung (Mantel-contraction) zu Rollungen führt, vielmehr sich dazwischen solche ohne Rotation um die Längsachse einschalten, offenbar dann, wenn die Ausstossungsrichtung des Wassers parallel mit der Längsachse des Körpers ist.

Auch bei normalen Thieren mag gelegentlich durch solche Stellungen des Trichters der Anstoss zu Rollungen um die Längsachse gegeben werden, doch werden solche bei erhaltenen Statocysten gewisslich schon im Beginne empfunden und corrigirt, während wir mit Loeb, Breuer und anderen Autoren annehmen müssen, dass der positive Geotropismus durch Entfernung der Statolithen beeinträchtigt wird. Dies findet schon darin seinen Ausdruck, dass solche operirte Thiere gelegentlich ganze Strecken auf dem Rücken schwimmend zurücklegen, ohne den Versuch zu machen, die normale (Bauch-)Lage beim Schwimmen zurückzugewinnen.

Rollungen um die Querachse des Körpers (Ueberpurzeln) kommen zu Stande, wenn der Rumpf des Thieres mit den beim Schwimmen

gestreckten Armen einen bauchwärts offenen stumpfen Winkel einschliesst (Fig. 3).

Die Manège- oder Kreisbewegungen (Drehungen um eine dorso-ventrale Achse) kommen zu Stande, wenn die Längsachse des schwimmenden Thieres — gedacht durch Rumpf, Kopf, gestreckte Arme — an irgend einer Stelle seitlich geknickt erscheint (Fig. 4). Auch für das Zustandekommen des Ueberpurzelns, sowie des Kreisens

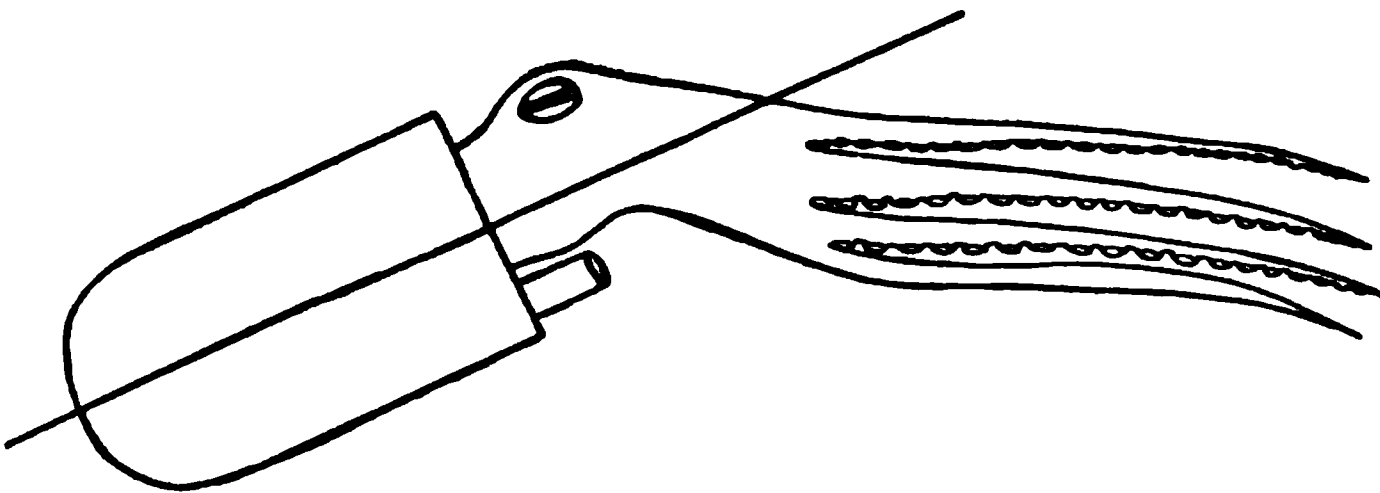


Fig. 3. Ansicht von der Seite. Schematische Darstellung des Zustandekommens von Rotation um die Querachse des Körpers (Ueberpurzeln).

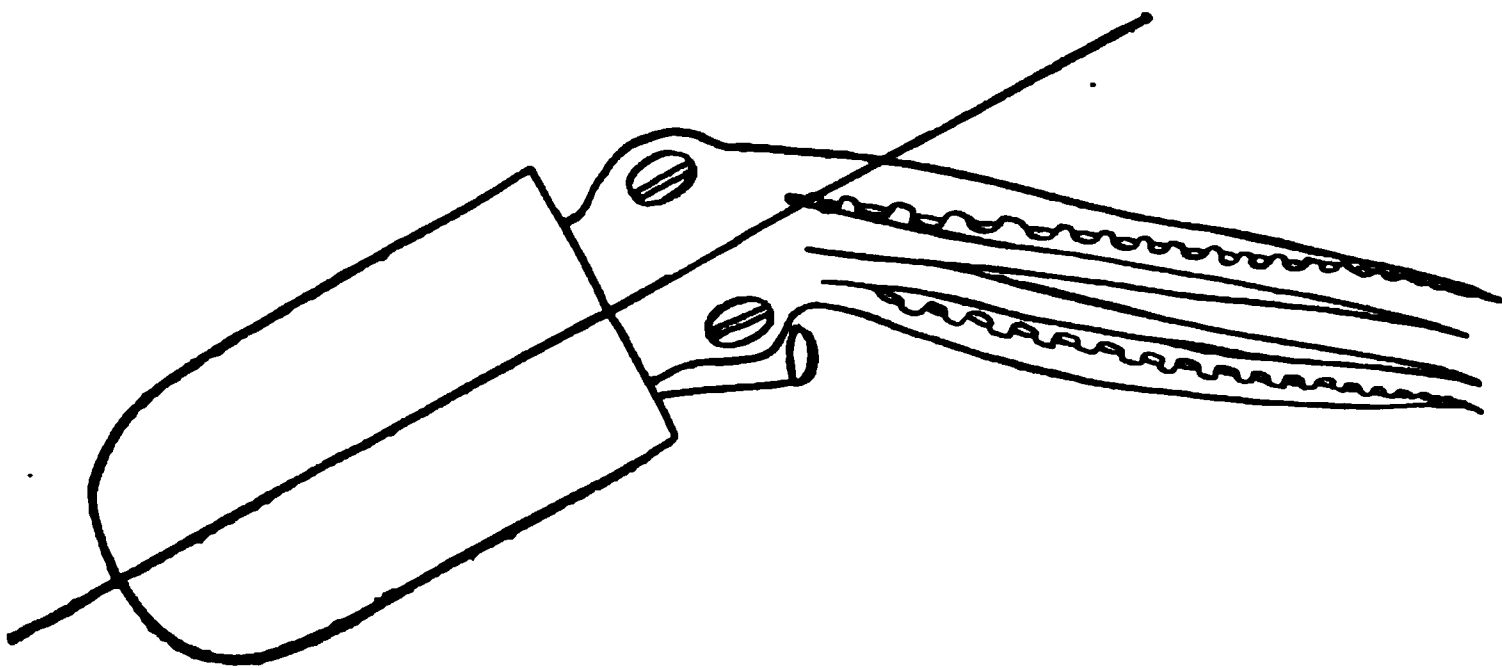


Fig. 4. Ansicht von oben. Schematische Darstellung des Zustandekommens von Manègebewegungen (Drehungen um die dorso-ventrale Achse).

müssen veränderte Muskelspannungen, die aus dem Fehlen der Statocysten resultiren, in gleicher Weise wie für das Zustandekommen der Rollungen um die Längsachse verantwortlich gemacht werden.

Auch bezüglich des Ueberpurzelns und des Kreisens ist eine gesetzmässige Abhängigkeit der Richtung von den einzelnen Statocysten nicht erkennbar. Nur so viel konnte ich constatiren, dass, wenn das Thier beim normalen Rückwärtsschwimmen sich — vom



hinteren Körperpole aus beurtheilt — im Sinne eines Uhrzeigers dreht, die Manègebewegungen nach links erfolgen.

Ueberpurzeln scheint nur bei Läsion beider Statocysten vorzukommen.

### 3. Haltung statocystenloser Thiere.

Ihrer Statolithen (resp. Statocysten) beraubte Thiere zeigen gegenüber normalen Thieren höchst charakteristische Abänderungen ihrer Haltung und ihres Benehmens. Zu wiederholten Malen sah ich das schon von v. Uexküll (82) beobachtete Verhalten, wobei

das Thier in einer charakteristischen Stellung stehen bleibt, mit der Mantelspitze nach oben, den Kopf nach unten, wobei die Arme am Boden einen regelmässigen Quirl bilden und der Körper durch Contraction der Ringfasern der Mantelmuskulatur Gurkenform annimmt. Ich bezeichne diese Attitüde statocystenloser Thiere als „Thurmstellung“ weil sich der Rumpf in solchen Fällen thurmartig über den Armen erhebt, ganz im Gegensatze zum normalen Verhalten, wo das Thier in Gestalt eines weichen, unregelmässigen Klumpens am Boden liegt und nur schwer Rumpf und die einzelnen Arme unterscheiden lässt. Die „Thurmstellung“ kommt

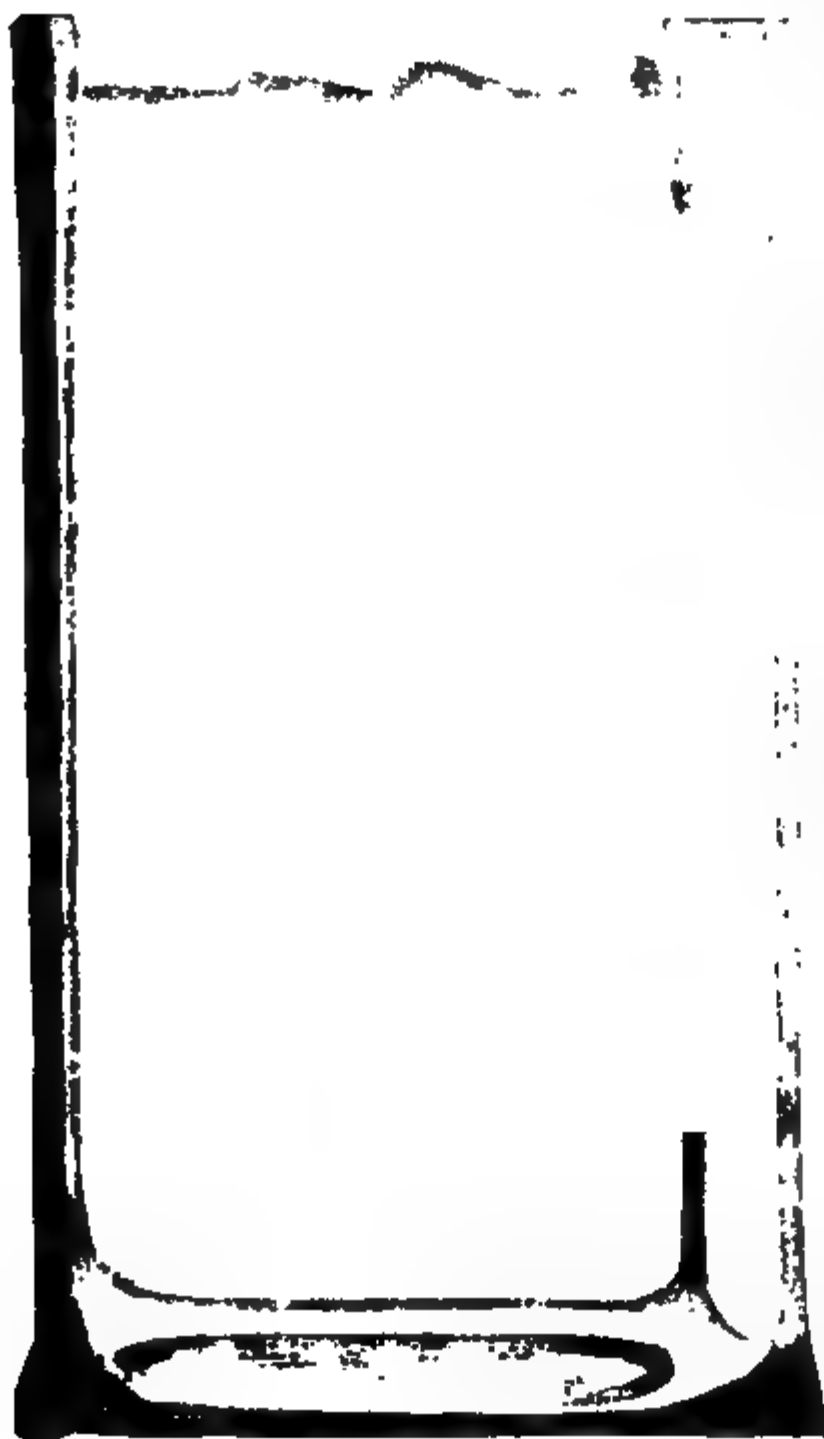


Fig. 5. Statocystenlose Eledone. „Thurmstellung.“

keineswegs regelmässig zur Beobachtung; man sieht sie nur in der Minderzahl der Fälle.

Wenn vorhanden, wird sie selbst durch Stunden unverändert eingehalten.

In Fig. 5 kommt die Thurmstellung zum Ausdruck. Gewöhnlich befindet sich das Thier hierbei auf dem Boden des Aquariums;

Fig. 6. Statocystenlose Eledone. Spiralrollung der Arme.

Fig. 7. Statocystenlose Eledone. Spiralrollung der Arme.

in dem hohen, schmalen Bassin, in das es behufs Aufnahme der Photographie gebracht wurde, hat es sich für kürzere Zeit ungefähr in der Mitte zwischen Boden und Wasserspiegel festgeheftet.

Wie aus Figur 6 und 7 (nach Photographieen der lebenden Thiere) hervorgeht, sind die Arme eines statocysten- (resp. statolithen-) losen Thieres abweichend von denen eines normalen angeordnet. Während, wie bereits erwähnt, letzteres Rumpf und Arme zu einem regellosen, für das Auge kaum zu entwirrenden Knäuel einrollt, befinden sich beim operirten Thiere sämtliche Arme in folgender charakteristischer Stellung: Das distale Drittel, die distale Hälfte

Fig. 8. Normale Eledone.

(mitunter auch noch mehr) der Arme ist im aboralen Sinne, also auf der saugnapflosen Seite, spiralig eingerollt und wird andauernd so gehalten. Der Aufrollung setzt die Muskulatur der Arme einen gewissen Widerstand entgegen, und nach Aufhören des Zuges kehrt das freie Armende alsbald wieder in die spiralige Einrollung zurück. Manchmal erscheinen die Arme wellig, „wie mit dem Brenneisen behandelt“.

Zum Vergleiche diene ein normales Thier in Figur 8.

Der Grund für alle diese Haltungsveränderungen kann nur in einer abnormen Innervation der Muskulatur der Arme gesucht werden; es kommt zu abnormen Muskelspannungen tonischen Charakters. Eine Erklärung dafür, weshalb die spiralige Einrollung

stets gegen den Rücken der Arme und nicht gegen die mit Saugnäpfen besetzte und der Mundöffnung zugewendete Seite hin erfolgt, vermag ich nicht zu geben.

Dass die beschriebene spiralige Einrollung vom Willen des Thieres nicht unter allen Umständen überwunden werden kann, zeigt sich sehr schön beim Kriechen solcher Thiere. Eine normale Eledone bewegt sich kriechend am Boden des Aquariums fort, indem die in der Richtung der beabsichtigten Bewegung gelegenen Arme völlig gestreckt und mit sämtlichen Saugnäpfen bis zu den kleinsten, an der Armspitze gelegenen in Contact mit dem Boden gebracht werden. Dann erfolgt eine allmähliche Verkürzung der ad maximum langgestreckten Arme, und hierdurch wird der Körper des Thieres in der Verkürzungsrichtung fortbewegt.

Eine statocystenlose Eledone, bei der die spiralige Einrollung der Arme ausgeprägt ist, verwendet zur Lokomotion nur die Saugnäpfe der Arme bis zum Beginne der Spiralrollung. Diese selbst bleibt beim Kriechen an allen Armen unverändert. Das Kriechen solcher Thiere mit den acht Spiralen erfolgt viel mühsamer und macht einen sehr unbehilflichen Eindruck.

#### 4. Motorische Kraft.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die motorische Kraft ihrer Statolithen (oder Statocysten) beraubter Thiere in höchst bemerkenswerther Weise herabgesetzt wird.

In einem grossen Bassin erfolgen Schwimmbewegungen nur sehr selten spontan, und auch wenn die Thiere zur Flucht gereizt werden, schwimmen sie zwar unter einigen heftigen Mantelcontractionen fort, lassen sich aber rasch wieder auf den Boden des Aquariums nieder.

Wenn eine normale Eledone sich an der Haut des Armes des Beobachters mit ihren Saugnäpfen festheftet, so ist man nur mit ganz beträchtlichem Kraftaufwande im Stande, das Thier von der Haut abzulösen, und schon nach ganz kurzer Zeit sind die Abdrücke der einzelnen Saugnäpfe als geröthete runde Flecke an der Haut des Beobachters sichtbar. Im Gegensatz zu der ganz imponirenden Kraftentfaltung der Saugnäpfe normaler Octopoden erscheint die entsprechende Leistung bei operirten Thieren ganz ausserordentlich herabgesetzt. Mit leichter Mühe kann man sie von der Haut ab-

heben, und es kommt nicht mehr zu dem Auftreten der den Saugnäpfen entsprechenden hyperaemischen Kreise.

Ein weiteres Merkmal der herabgesetzten motorischen Kraft ist in Folgendem zu erblicken: Gesunde Eledoneexemplare suchen im Aquarium alsbald eine dunkle Stelle (mit Vorliebe dort, wo zwei Wände an einander stossen) und saugen sich unmittelbar unter dem Wasserspiegel fest. In dieser Lage kann man sie Stunden und Tage andauernd verharren sehen. Operirte Thiere versuchen zwar auch diese ihre Lieblingsposition einzunehmen und zu behaupten, aber stets kann man beobachten, wie sie an der Glasscheibe des Aquariums allmählich tiefer und tiefer herabgleiten, bis sie am Boden des Aquariums angelangt sind. Dasselbst verharren sie in oben näher bezeichneten Stellungen oder erneuern ihre Versuche, sich an den Glaswänden festzuheften; stets jedoch mit dem gleichen negativen Erfolge. Auch in diesem Verhalten kann nichts Anderes als der Ausdruck geschwächter Muskelthätigkeit erblickt werden.

### 5. Verhalten der Reflexe.

In ganz auffallendem Gegensatze zu dem oben beschriebenen kraftlosen Verhalten statocystenloser Eledones steht ihre Reflexthätigkeit. Zu deren Beobachtung bringt man ein operirtes Thier am Besten in ein kleines Becken. Ein normales Thier, das man zum Vergleiche in dasselbe Bassin setzt, ist zunächst über das derbe Anfassen beim Uebertragen sehr geärgert und gibt seinem Unmuthe durch lebhaftes Chromatophorenspiel, sowie durch heftige Mantelcontractionen mit forcirter Wasseraustreibung und gelegentlichen Tintenwurf zu erkennen; es versucht mehrere Male zu entfliehen, indem es den Rand des Bassins überklettert. Bringt man es regelmässig sanft wieder in's Wasser wieder zurück, so erkennt es, dass ihm keine Gefahr droht, es beruhigt sich und lässt sich phlegmatisch in einer Ecke des Bassins nieder, wo es verbleibt.

Damit contrastirt lebhaft das Verhalten operirter Thiere. Ein solches kriecht im kleinen Bassin unaufhörlich aufgereggt umher und sucht fort und fort zu entfliehen; man kann es viele Male wieder in's Wasser zurückversetzen, es erneuert stets die Fluchtversuche.

Das nächste in die Augen springende Symptom ist eine beträchtliche, in vielen Fällen ganz ausserordentliche Steigerung der Reflexe.

Auf leichte Berührung erfolgt eine heftige Retraction der (spiralig eingerollt gehaltenen) Arme. Klemmt man den Mantelrand auch nur ganz leicht zwischen den Branchen einer Pincette, so erfolgt heftiges Ausstossen des Wassers. Der Corneal- resp. Conjunctivalreflex erscheint ganz ausserordentlich lebhaft; auf leichte Berührungen hin wird das Auge energisch zugekniffen und scheint sogar vollständig in der faltigen Haut der Umgebung zu verschwinden. Oft erfolgen bei Berührung des Bulbus reflectorische Mitcontractionen der Arme und des Mantelrandes. Bei Reizung des Mantels am hinteren Körperpole schlagen alle acht Arme heftig über dem Mantel zusammen.

Bei Reizung der Hautfalte zwischen je zwei Armen neigen sich die beiden benachbarten Arme energisch gegen einander. Zwickt man den Siphon auch nur ganz wenig mit einer Pincette, so wird er unter Constriction des Sphinktermuskels brüsk eingezogen, und zwar ganz unverhältnissmässig stärker als beim normalen Thiere.

Auch die allgemeine Reizbarkeit des ganzen Thieres ist sehr bedeutend erhöht. Auf geringe Erschütterungen des Bassins (Beklopfen, starkes Auftreten auf den Fussboden) reagirt es mit einer Körperzuckung. Es erinnert vielfach geradezu an Strychninisirung.

Die beschriebenen Phaenomene finden sich in der Regel vergesellschaftet vor; einzelne können fehlen oder nur angedeutet sein, z. B. die motorische Unruhe der Thiere.

Was letztere anbelangt, so scheint sie mir durch die so auffallende Reflexsteigerung Erklärung zu finden: das Thier geräth bei seinen Fluchtversuchen im engen Becken (es wurde hierzu ein quadratisches Blechgefäss verwendet) natürlich immer wieder an die feste Wandung, deren Berührung genügt, um reflectorisch erneute Bewegungen und Fluchtversuche zu erzeugen, welche das Thier nicht zur Ruhe kommen lassen. Im grossen Bassin fehlt die motorische Unruhe zumeist.

## 6. Tintenwurf, Moschussecretion, Chromatophorenspiel, Nahrungsaufnahme.

Bemerkenswerthe Anomalieen im Tintenwurf, der Moschusabsonderung, sowie im Chromatophorenspiel kommen bei operirten Thieren im Allgemeinen nicht zur Beobachtung. Wohl reagirt ein statocystenloses Thier, wenn man es ärgert, durch mehrmaligen

Tintenwurf oder durch lebhaften Farbenwechsel, doch entspricht dies wohl nur der erhöhten Reizbarkeit. Bestimmte Schlüsse vermochte ich aus dem diesbezüglichen Verhalten der Thiere nicht zu gewinnen.

Fressen sah ich kein operirtes Thier, so dass hierin der Grund gelegen sein mag, wesshalb es nicht gelingt, die Thiere über eine verhältnissmässig kurze Zeit — etwa eine Woche — hinaus am Leben zu erhalten. Ich bedauere sehr, dass mir eine längere Erhaltung der Thiere nicht gelang, da ich hierdurch ausser Stande war, über das Verhalten der beschriebenen Erscheinungen längere Zeit nach der Operation Erfahrungen zu sammeln. Bemerkt sei noch, dass operirte Thiere — wohl weil sie in Folge ihrer Schwäche nur geringen Widerstand zu leisten vermögen — leicht der Fresslust anderer, gesunder Eledones zum Opfer fallen. Ich habe einige mit Erfolg operirte Thiere auf diese Weise verloren.

### 7. Athmung.

Ich habe versucht, über die Athmung normaler und statocystenloser Eledones Beobachtungen anzustellen, und will das Wenige, was sich darüber aussagen lässt, hier der Vollständigkeit halber mittheilen, obgleich ich es nicht wagen würde, daraus bindende Schlüsse zu ziehen.

Bei der graphischen Registrirung der respiratorischen Mantelbewegungen wurde in folgender Weise vorgegangen: In den Trichter wurde eine weite Glascanüle eingebunden, die durch einen Schlauch mit einem Marey'schen Tambour in Verbindung stand, der mittels eines leichten Hebels die Druckschwankungen in der Mantelhöhle am Kymographion verzeichnete. Ein am verbindenden Kautschukschlauche angebrachter seitlicher Abfluss (mittels einer T-Röhre) diente dazu, das Athemwasser zeitweilig abfliessen zu lassen (auf den Curven als „offene Athmung“ vermerkt).

In der übrigen Zeit wurde das seitliche Abflussrohr durch einen Quetschhahn verschlossen („geschlossene Athmung“ auf den Curven). Das Athemwasser wurde dem in üblicher Weise gefesselten Thiere (s. o.) durch ein Glasrohr zugeleitet, welches in die spaltförmige Mantelhöhle eingeführt wurde. Anfangs halten die Thiere oft den Athem ganz an, es erfolgen keinerlei Mantelbewegungen; bald kommen diese jedoch in Gang und werden in regelmässiger Weise fortgesetzt<sup>1)</sup>.

---

1) Ueber die einzelnen Formen der Mantelcontractionen vgl. auch v. Uexküll.

Gleichzeitig wurde in den meisten Fällen die Verkürzung des Mantels im Querdurchmesser (entsprechend der Ringmuskulatur) durch Anbringung zweier kleiner Haken in der Muskulatur des Mantels registriert. Das eine Haken wurde fixiert, ein am andern Haken befestigter Faden durch Rollenübertragung auf einen leichten Hebel geleitet, welcher durch seinen Anstieg die Contraction des Mantels im Querdurchmesser, durch seine Senkung die entsprechende Er-

Fig. 9. Fesselung des Thieres und Versuchsanordnung zur Registrierung der Athmungsbewegungen.

erschaffung verzeichnete. Ein leichtes Gewicht brachte den Hebel in seine Ausgangsstellung bei der Erschlaffung zurück. Vorstehende Figur 9 gibt ein Bild der gewählten Versuchsanordnung.

Im Folgenden sei das Verhalten der Athmung vor und nach der Operation in einigen Fällen geschildert; zur Illustration mögen die Curven (Fig. 10—15) dienen.

23. April 1903. Entfernung der linken Statocyste. (Fig. 10.) Vor dem Eingriff: Athmung sehr langsam und regelmässig, verhältnissmässig spitze Gipfel der Curve. Nach dem Eingriff: Zunahme der Frequenz im Verhältniss von 1:2,6 und Plateaubildung auf der Höhe der Curve (entsprechend der Pause zwischen expiratorischer



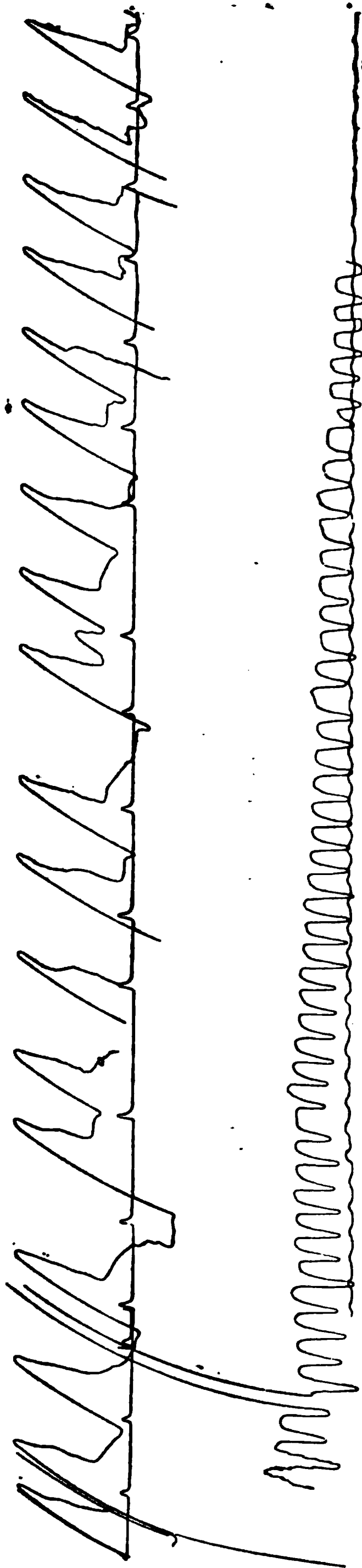


Fig. 10. 23. April 1903. Oben: Normale Eleuthero moschata. Die grossen Excursionen entsprechen der Contractionen der Mantelringmuskulatur, die zweite Linie mit den kleinen Elevationen der Druckerhöhung im Mantelspalt bei den expiratorischen Mantelcontractionen. — Unten: Dasselbe Thier nach Exstirpation der linken Statocyste. Zunahme der Frequenz. Plateaubildung auf der Höhe jeder Elevation, entsprechend der Pause zwischen einer expiratorischen Mantelcontraction und darauffolgender inspiratorischer Erschlaffung.

Mantelcontraction und der darauffolgenden inspiratorischen Erschlaffung).

25. April 1903. Normales Thier. Die Athemcurve (Fig. 11) zeigt eine sehr regelmässig wiederkehrende Periodicität in folgender Succession: In drei allmählich immer höher werdenden Stufen (entsprechend immer stärkeren Contractionen der Mantel-Ringmuskulatur) steigt die Curve an; in jeder vierten erreicht sie den Höhepunkt, um dann jäh wieder um den Betrag Gesamtelevation aller vier Contractionen abzusinken (völlige Erschlaffung). Frequenz: 34 Contractionen pro Minute.

Nach der Operation (an beiden Statocysten) steigt zunächst die Frequenz der Athmung auf 47 pro Minute. Der schöne periodenbildende Rhythmus ist völlig verschwunden, die einzelnen Contractionen sind sehr ausgiebig, jede einzelne Curve vor dem Eingriffe entsprechend.

Am 27. April 1903 wird dasselbe Thier (Fig. 12), da es sich in ausgezeichneter Condition befindet, neuerdings zur Registrirung der Athmung

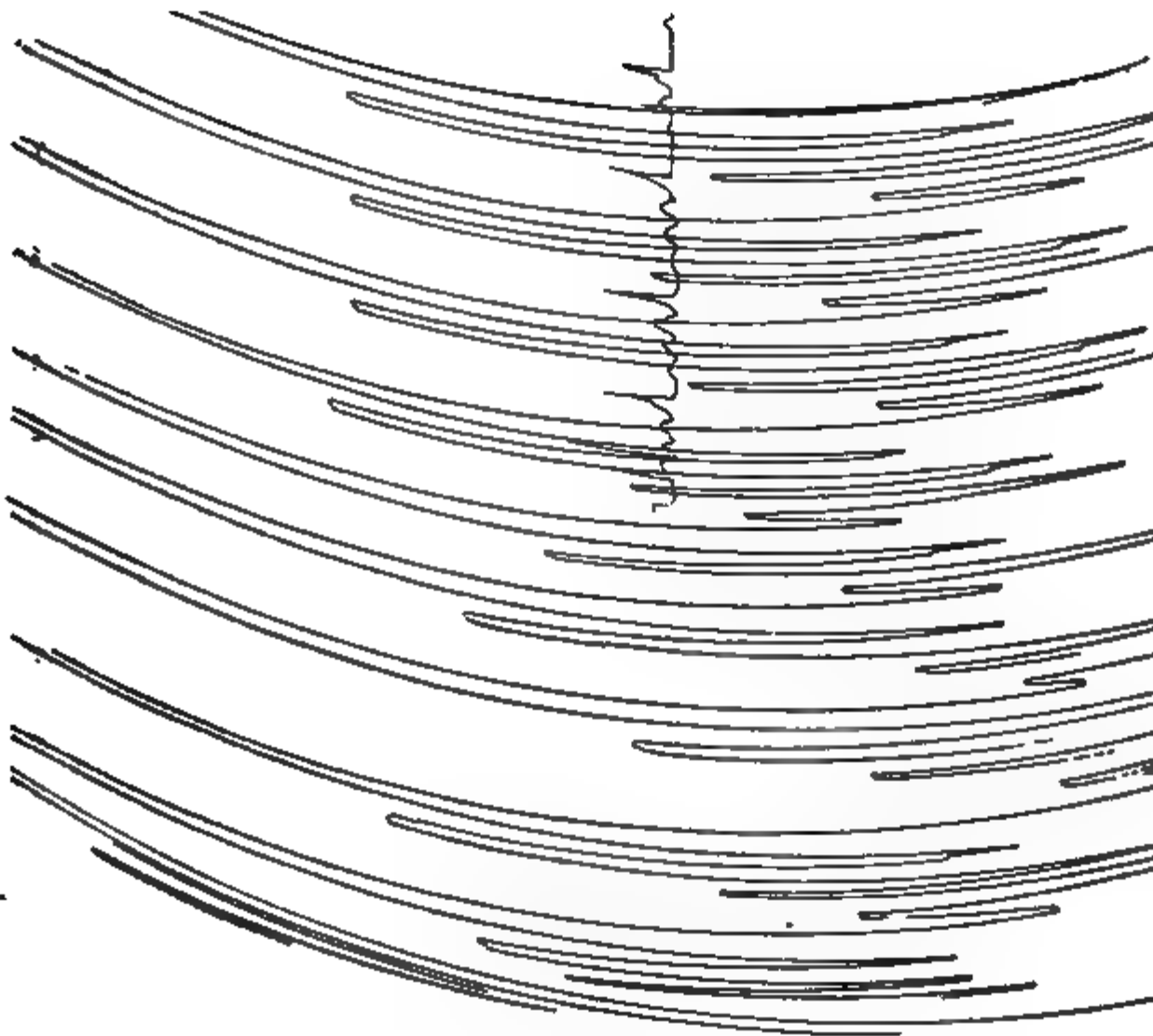


Fig. 11. 25. April 1903. *Eledone moschata*. Normales Thier: Schöne Periodicität der Athmungs-Mantelcontractionen. Frequenz = 34 pro Minute. Nach Operation beider Statocysten: Die Periodenbildung ist verschwunden. Die einzelnen Elevationen gleich hoch. F = 47 pro Minute.

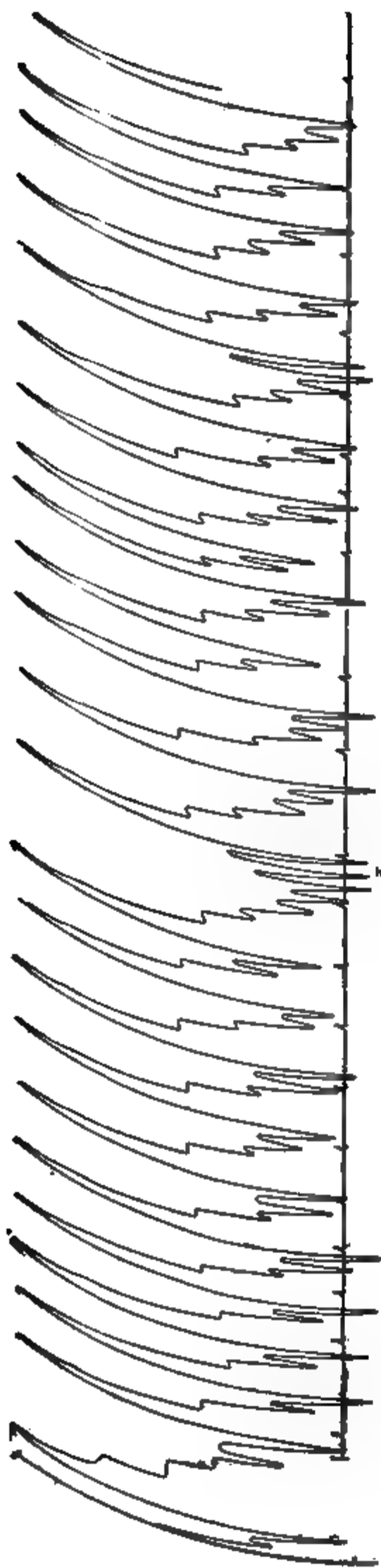


Fig. 12. 27. April 1908. Das am 25. April beider Statocysten beraubte Thier: Neuerlich Periodenbildung, nur mit umgekehrtem Typus. Frequenz stark verlangsamt. F — 22 pro Minute.



Fig. 13. 26. April 1908. *Eledone moschata*. Normales Thier. Nach Operation der linken Statocyste: Vortlofung der einzelnen Athemsüge; die Plateaus auf dem Curvengipfel sind deutlicher. Frequenz unverändert.

Fig. 14. 28. April 1903. *Eledone moschata*. Normales Thier. Athmung sehr regelmässig, spitze Curvengipfel. Frequenz = 153 pro Minute.  
Nach Statolithenentfernung links: Deutliche Plateaubildung auf der Höhe der Zacken. Frequenz stark vermindert = 30 pro Minute.



Fig. 15. 29. April 1903. *Eledone moschata*. Normales Thier: Athmung spitze Zacken bildend, regelmässig. Frequenz = 47 pro Minute.  
Nach Zerstörung der linken Statocyste: Die einzelnen Erhebungen ungleich hoch, Plateaubildung. Frequenz vermindert = 37 pro Minute.

verwendet. Die Frequenz ist dem Verhalten vor der Operation gegenüber stark gesunken, und zwar von 34 auf 22 pro Minute, und weist eine regelmässige, periodenbildende Rhythmik wie vor dem Eingriffe auf, nur im umgekehrten Sinne. Jetzt ist (Fig. 12) die jeweilige erste Mantelcontraction jeder einzelnen Gruppe ausserordentlich ausgiebig und erreicht sofort das Maximum, um dann etappenweise in 3, 4 oder 5 Stufen abzufallen (absatzweise erfolgende Erschlaffung der Mantelmuskulatur).

26. April 1903. *Eledone moschata*. Nach dem Eingriffe (Zerstörung der linken Statocyste): Vertiefung der einzelnen Athemzüge; das Plateau auf dem Curvengipfel deutlich ausgebildet. Frequenz: unverändert (vgl. Fig. 13).

28. April 1903. (Fig. 14.) Athmung vor dem Eingriffe sehr regelmässig; die einzelnen Curvengipfel bilden spitze Winkel. Nach der Operation (Entfernung der linken Statocyste) deutliche Plateaubildung auf der Höhe der einzelnen Zacken. Verlangsamung der Frequenz von 53 vor auf 30 nach der Operation.

29. April 1903. Athmung vor der Operation ganz regelmässig, spitze Zacken bildend. Nach dem Eingriffe (Zerstörung der linken Statocyste) erscheinen die einzelnen Erhebungen ungleich hoch; die Plateaubildung ist zuweilen sehr deutlich ausgesprochen. Die Frequenz von 47 vor auf 37 nach dem Eingriffe gesunken (Fig. 15).

Ein Einfluss der Entfernung der Statocysten (resp. Statolithen) auf die Athmungsbewegungen kann somit nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Eine Erschöpfung des Thieres durch den Eingriff, der, wie schon wiederholt bemerkt wurde, fast durchwegs rasch und ohne jedweden Blutverlust verlief, kann keinesfalls angenommen werden. Zudem spricht die sogar nach mehreren Tagen festgestellte Abweichung der Athmung vom Verhalten vor dem Eingriffe gegen die Annahme von Reizung oder Erschöpfung.

Die am häufigsten beobachteten Athmungsveränderungen bestanden in Abnahme der Frequenz und Ausbildung von Plateaus auf der Höhe der einzelnen Erhebungen, welches Plateau der verlängerten Pause zwischen Expirium (Mantelcontraction) und dem nächstfolgenden Inspirium (Mantelerschlaffung) entspricht; i. e. das Expirium folgt verhältnissmässig rascher auf das Inspirium.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen der

Athmung nach Läsion der Statocysten in der bestehenden motorischen Schwäche wenigstens zum Theile begründet sind.

Ich hätte es vielleicht ganz unterlassen, das geänderte Verhalten der Athmung zu besprechen, wenn sich nicht auch in der Litteratur allerdings ganz vereinzelte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Respiration und Labyrinthzerstörung fänden. So beobachtete Bethé (7), dass bei *Perca fluviatilis* am fünften bis sechsten Tage nach der Operation (rechts) sich eine Verschiedenheit der Athmung auf beiden Seiten geltend macht. „Es wird nämlich nach dieser Zeit zwar noch gleichzeitig auf beiden Seiten geathmet, aber der rechte Kiemendeckel hebt sich bei Weitem nicht so stark wie der linke.“

Nach Fano und Masini (39) wird nach Zerstörung der halb-zirkelförmigen Canäle bei Tauben die Athmung langsamer, und zwar ungefähr im Verhältniss von 10:4, wobei die einzelnen Athemzüge drei Mal so tief werden, so dass die Lüftung nicht verändert erscheint. Das ganze Bild erinnert in gewissem Sinne an die Verhältnisse nach Vagotomie. Die Aenderung der Athmung tritt sofort nach der Operation zu Tage und war noch nach elf Monaten vorhanden. Nach blosser Zerstörung der Schnecke sind die Störungen ähnlich, aber viel schwächer. Exstirpiert man einer bogengangslosen Taube die Schnecken, so hat die Athmung die Tendenz, wieder normal zu werden, ohne dies jedoch vollständig zu erreichen. Der Rhythmus ist gegenüber der Norm beschleunigt, die Excursionen vermindert. Es erscheint demnach eine Einflussnahme des Gehörorgans auf bulbäre Centren hierdurch direct erwiesen.

Endlich möge hier noch eine Beobachtung Platz finden: In Versuch 8 vom 29. April 1903 sah ich nach Entfernung beider Statocysten das Thier durch volle 36 Stunden mit dem Rumpfe im Rhythmus der Athmung vor- und rückwärtsschaukelnde Bewegungen vollführen — etwa wie eine Pagode —, wobei das Aufrichten des Rumpfes mit der Expiration (Mantelcontraction) zusammenfiel. Es liegt nahe, dieses Phänomen, das ich an keinem anderen Exemplare beobachtete, mit der bei diesem Thiere sehr schön vorhandenen Reflexsteigerung in Zusammenhang zu bringen, etwa so, dass bei den Athembewegungen reflectorisch auch andere Muskelgruppen des Rumpfes im gleichen Rhythmus innervirt und erschlaft wurden.

### 8. Registrirung der Hypotonie und der gesteigerten Reflex- erregbarkeit der Armmuskulatur.

Zur graphischen Darstellung dieser Verhältnisse wurde folgender Weg eingeschlagen: Die Thiere wurden durch um die Einschnürung zwischen Kopfknochen und Rumpf geschlungene und fest angezogene Bindfäden so eng an den Rand des Bassins befestigt, dass eine Lageveränderung des Körpers nicht möglich war. Das spitze freie

Fig. 16. Versuchsanordnung zur Registrirung von Muskeltonus und Reflex-  
contractionen der Arme.

Ende eines Fangarmes wurde sodann vermittelt eines feinen, in das Armende eingesenkten Hakens durch eine über kleine Rollen laufende Schnur mit einem leichten Registrirhebel in der Weise verbunden, wie sie die obenstehende Fig. 16 wiedergibt.

Eine Verlängerung des Armes documentirte sich somit durch eine Senkung des Hebels, eine Contraction der Muskulatur durch eine Erhebung; als Maassstab für die Tonusverhältnisse der Muskulatur wurde die passive Dehnbarkeit bei Belastung des Hebels gewählt.

Die Curve (Fig. 17) gibt ein Bild der Dehnbarkeit eines vollständig normalen Thieres bei Belastung mit Gewichten von 1,8, 3,5, 5, 10 und 15 g. Hierbei verdient hervorgehoben zu werden,

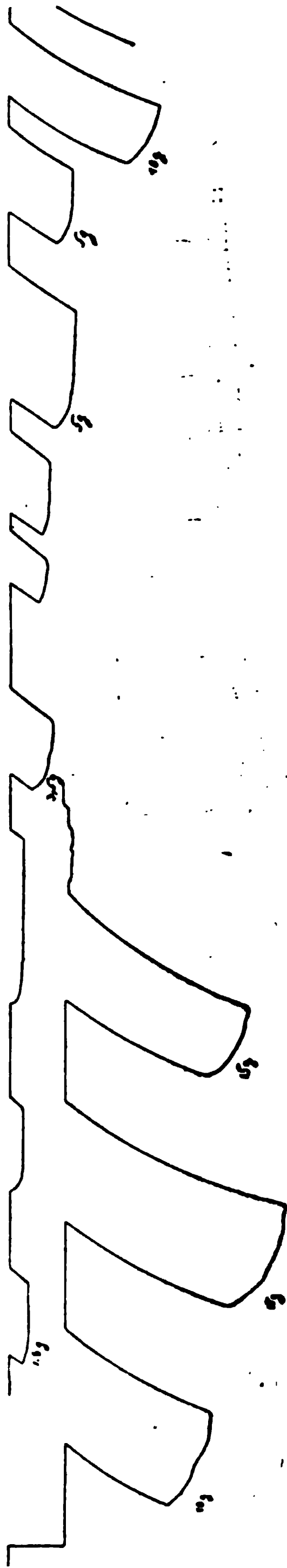


Fig. 17. Eledone moschata. Normales Thier. Dehnung bei Belastung.

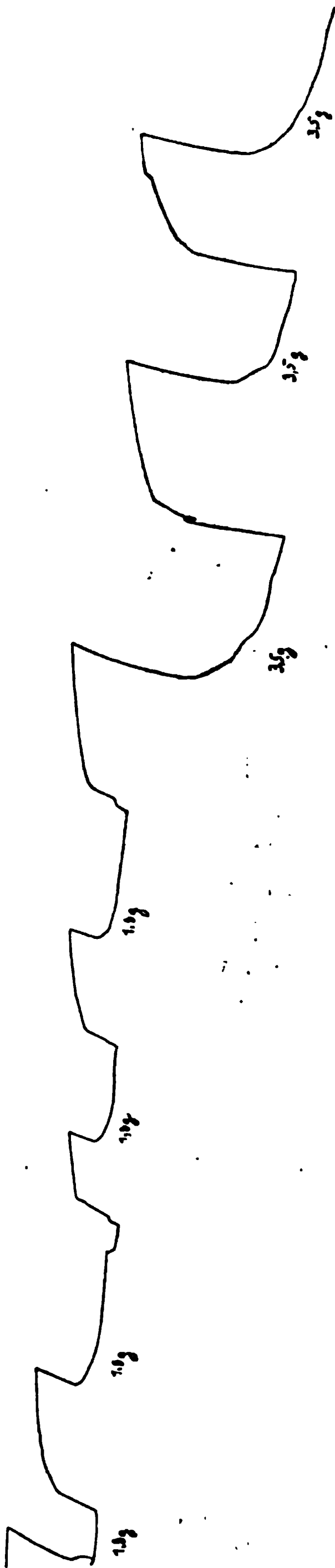


Fig. 18. Eledone moschata. Beiderseitig statocystenlos. Dehnung bei Belastung.



dass nach Aufhören der Belastung der Schreibhebel beim normalen Thiere mit mathematischer Genauigkeit wieder zur Ausgangsstellung zurückkehrt.

Ein Vergleich der Verhältnisse bei ganz identischer Versuchsanordnung beim statocystenlosen Thiere (Fig. 18) zeigt, dass Senkungen des Schreibhebels, zu deren Erzielung es beim normalen Thiere Belastungen von 5 resp. 15 g bedurft hatte, beim operirten Thiere schon durch Belastungen mit 1,8 resp. 3,5 g zu Stande kommen. Des Weiteren kehrt nach Aufhebung der Belastung der Hebel nicht wieder zur früheren Höhe zurück, sondern es bewegt sich, wie die Curve in Fig. 18 zeigt, eine die jeweiligen Erhebungen nach Entfernung der belastenden Gewichte verbindende Gerade in absteigender Linie. Es hat demnach die Belastung beim operirten Thiere zu einer die Belastung überdauernden Dehnung der Armmuskulatur geführt.

Im Gegensatze hierzu befinden sich die bei der gleichen Versuchsanordnung geprüften Reflexzuckungen der Arme. Der Reiz wurde durch gelindes Zwicken der Arme oder der Hautfalte zwischen dem geprüften und dem benachbarten Arme gesetzt.

Beim normalen Thiere steigt (vgl. die Curve in Fig. 19) bei derartigen Reizungen durch locale Verkürzung der Armmuskulatur der Hebel etappenförmig an und muss dann wieder durch passive Dehnung des Armes auf die Ausgangsstellung zurückgeführt werden.

Beim statocystenlosen Thiere sind bei gleicher Reizstärke die einzelnen Etappen viel ausgiebiger (vgl. Fig. 20); oft wird die ganze Höhe des Kymographionpapieres durch eine einmalige Contraction durchmessen. Die Erhebungen erfolgen — bei gleichbleibender Umlaufgeschwindigkeit der Trommel — viel steiler, fast senkrecht, weil die (reflektorische) Contraction der Armmuskulatur so ungleich brüsker und rascher vor sich geht.

## II.

Wenn ich mich entschlossen habe, der Darlegung meiner Beobachtungen eine etwas ausführlichere Besprechung der diesbezüglichen neueren Litteratur anzufügen, so hat dies seinen Grund darin, dass seit dem Erscheinen von Stanislaus v. Stein's „Die Lehren von den einzelnen Theilen des Ohrlabyrinths“ aus dem Jahre 1894, sowie der Litteraturzusammenstellung am Schlusse der Arbeit

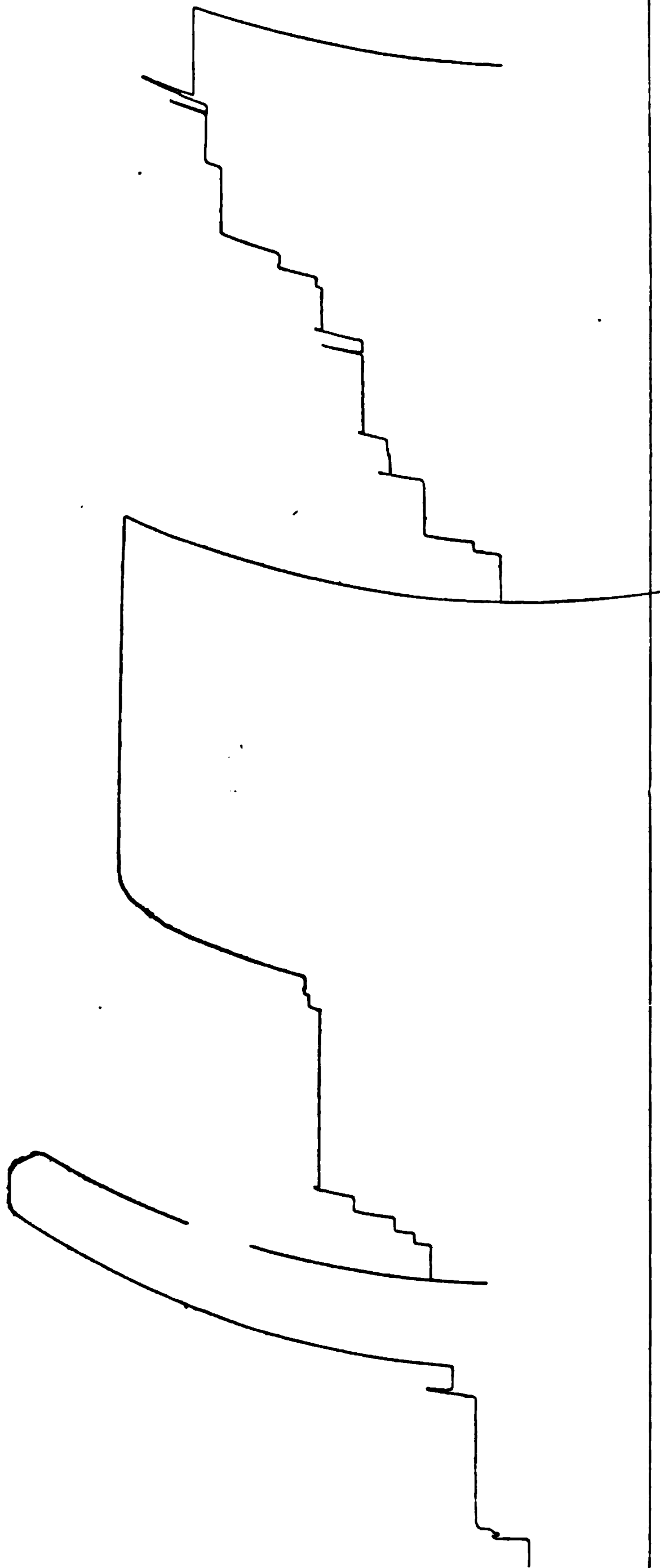


Fig. 19. Eleidone moschata. Normales Thier. Reflexcontractionen eines Armes. Jede Staffel der Curve entspricht einer Contraction.

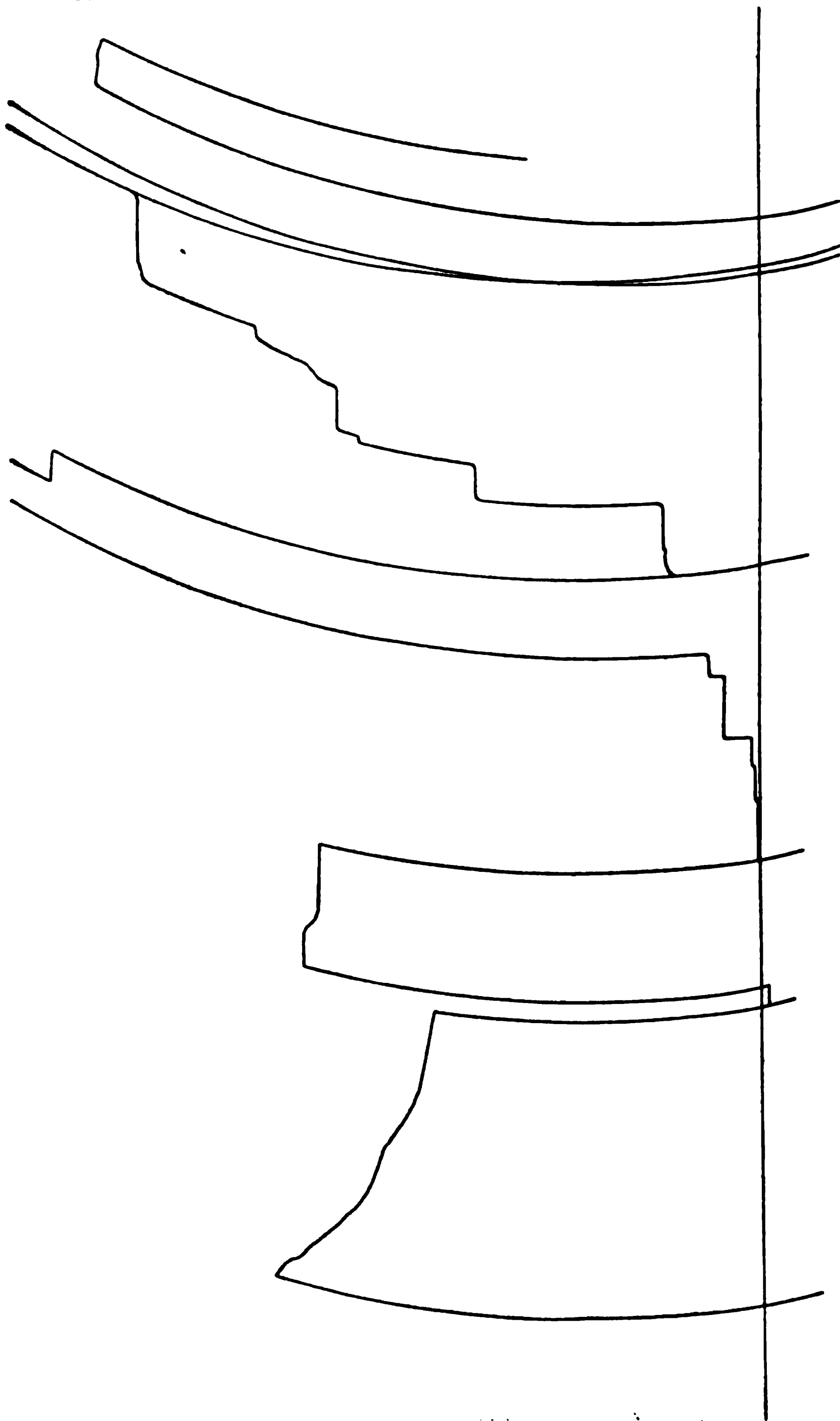


Fig. 20. *Kladone moschata*. Doppelseitig statocystenlos. Reflexcontractionen eines Armes. Die einzelnen Erhebungen sind ungleich ausgiebiger und verlaufen viel steiler.

von Stern im Jahre 1895 (Archiv für Ohrenheilkunde Bd. 39) eine solche nicht mehr erfolgt ist. Und doch liegt seit dem Erscheinen von Ewald's Buch „Das Endorgan des Nervus octavus“ (1892) eine solche Fülle von Material vor, welches geeignet erscheint, als Stütze und Beleg der im letztgenannten Werke entwickelten Lehre vom „Tonuslabyrinth“ zu dienen, dass schon aus diesem Grunde mir eine kurze Uebersicht der diesbezüglichen Beobachtungen nöthig erscheint.

Ich beschränke mich jedoch auf jene Arbeiten, deren Inhalt in Beziehung zu meinen Beobachtungen an Cephalopoden und anderen niederen Thieren (Krebsen, Seepferdchen) gebracht werden kann.

Aus diesem Grunde sei der neueren Arbeiten der Classiker in der Lehre von der „nicht-akustischen Function des Gehörorgans“, wie Breuer, nur Erwähnung gethan. Auch von der Discussion der Symptome subjectiven Charakters, wie Ohrschwindel, Desorientirung u. s. w., sehe ich ab, da ich nur jene Erscheinungen zu besprechen beabsichtige, die vermöge ihres objectiven Charakters zu den am marinen Thier sichtbaren in Beziehung gebracht werden können. Eine ausführlichere Besprechung gestatte ich mir nur dort, wo ich die in Punkt 2, 3, 4, 5 und 8 meiner Beobachtungen geschilderten Phänomene mit den Beobachtungen anderer Autoren vergleiche.

Was zunächst die Frage betrifft, ob es sich bei Läsion der Statocysten (oder der Labyrinth) um Ausfalls- oder Reizerscheinungen handle, so ist sie wohl von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren im ersteren Sinne entschieden. Namentlich an niederen Thieren treten die etwaigen durch den operativen Eingriff gesetzten Reizerscheinungen in den Hintergrund. Ein stringenter Beweis liegt in der Anästhesirung der Organe durch Cocain (vgl. S. 417 u. 418), wodurch, wie bereits mehrfach hervorgehoben, die Erscheinungen wohl deutlicher wurden, also eine quantitative, niemals jedoch eine qualitative Aenderung erfuhren.

Die zahlreichen Beobachtungen, welche bewiesen, dass wir in Statocysten und in gewissen Theilen des Labyrinthes Organe zu erblicken haben, die mit der Einhaltung der Gleichgewichtslage und Orientirung in bestimmter Richtung in Beziehung zu bringen sind, wurden in neuerer Zeit vermehrt und erweitert.

Für die Schlangen fand Henri (46) Bewegungsstörungen nach Labyrinthzerstörung. Bethe (6) fand bei *Astacus fluviatilis* nach Zerstörung der Statocysten die Gleichgewichtsdefecte zwar nicht sehr

bedeutend, aber immerhin deutlich. Sie äussern sich in schwankendem Gang, häufigem Umfallen, Unvermögen, sich durch Schwanzschläge umzudrehen. Auch mit Zuhülfenahme der Beine gelingt bei solchen Krebsen das Umdrehen aus der Rückenlage nur schwer. In der durch langsame Kriechbewegungen erfolgenden Locomotion des Flusskrebsses haben wir wohl die Ursache der Geringfügigkeit der Ausfallserscheinungen zu suchen. Bethe macht (7) darauf aufmerksam, „dass es nach Ewald's Versuchen sogar scheinen könne, als ob von einer gleichgewichtserhaltenden Function des Labyrinthes gar nicht die Rede sein könne, da labyrinthlose Tauben mit Erhaltung des Gleichgewichts gehen, kleine Strecken dicht über dem Erdboden fliegen können und nur durch eine gewisse Schwäche der Muskulatur am besseren Fliegen verhindert werden“. Bethe würde nur das Gegentheil wunderbar finden, da ja die Coordination der Flügelbewegungen auch nach Bogengangszerstörung fortbesteht und „das Gleichgewicht, mechanisch d. h. durch die Lage des Schwerpunktes und die Art des Widerstandes, erhalten wird“. Bei Fischen mit labilem Gleichgewicht (*Perca fluviatilis*, *Scardinius erythrophthalmus*) treten nach Bethe's Versuchen nach Bogengangsläsion Gleichgewichtsstörungen deutlich hervor, da die Thiere nach Verlust ihrer Labyrinth „in der Lage schwimmen, welche ihnen durch die Massenvertheilung im Körper zukommt“, und ihre normale Orientirung activ nicht mehr aufrecht erhalten, — offenbar in Folge Fehlens der normalen Impulse. Hierbei spielt das Verhalten der Schwimmblase eine grosse Rolle.

Des Weiteren gelang es Bethe (6) an kleineren Thieren (Asseln, Ephemeridenlarven u. s. w.) die Abhängigkeit des — mechanischen — Gleichgewichtszustandes vom specifischen Gewichte des umgebenden Mediums schlagend darzuthun.

Bei den Pterotracheiden fand Ilyin (50) nach Entfernung beider Statocysten (einseitige Entfernung war wirkungslos) Verlust der Fähigkeit, in die normale Lage zu kommen, sowie Ausführen von kreisförmigen Bewegungen in einer verticalen Ebene oder um die Längsachse des Körpers.

Derselbe Autor (51) erblickt in dem hydrostatischen Bläschen der Siphonophoren ein Gleichgewichtsorgan, welches dem Statolithenapparat bei anderen Evertebraten entspricht. „Es sei leicht möglich, dass es das erste Stadium in der phylogenetischen Entwicklung des sogenannten Gehörbläschens bildet, im Vergleich zu welchem ihm

sowohl die Flüssigkeit als auch der in ihr schwimmende Otolith fehlt“.

Man kann in dieser Ansicht höchstens eine blosse Combination erblicken, da ja dem hydrostatischen Bläschen der Siphonophoren das Sinnesepithel abgeht, das doch die Grundbedingung eines Sinnesorganes bildet, wie es denn auch bei den Pol-Sinnesorganen der Ktenophoren nicht vermisst wird. Anderen Falles wäre es ja auch erlaubt, von der Schwimmblase der Fische als von einem Sinnesorgane mit statischer Function zu sprechen, da die Gleichgewichtslage eines Fisches doch merklich alterirt wird, wenn man durch Anlegung einer Stichöffnung die Luft der Schwimmblase zum Entweichen bringt.

Nach Entfernung der Luft aus dem Luftbläschen der Siphonophoren neigt sich der ganze Stock auf die Seite und verliert die Fähigkeit, die verticale Richtung der Achse einzuhalten. Bringt man sodann Luft in eine der Schwimmglocken des Stockes, so wird wiederum Orientirung in der Verticalen herbeigeführt, — das sind die von Ilyin gefundenen nackten Thatsachen, die auch ohne phylogenetische Anwandlungen in rein mechanischem Sinne ohne Weiteres einleuchtend sind.

Auf Crustaceen beziehen sich die Beobachtungen von Kreidl (55), Bethe (7, 8, 9), Clark (18), Prentiss (71), Beer (3, 4). Gelegentlich der Besprechung meiner eigenen Versuche an Crustaceen werde ich auf die Arbeiten dieser Forscher zurückkommen.

Alle Forscher constatiren bei den verschiedensten Thierclassen in übereinstimmender Weise das Auftreten von Störungen nach Exstirpation der Statocysten resp. der Labyrinth.

Dem stehen, soweit ich sehe, nur zwei Autoren ablehnend gegenüber: Hensen, der nach wie vor aus principiellen Gründen für eine akustische und gegen eine statische Function der Statocysten sich einsetzt, und Steiner (74), der nach oder vielmehr trotz Abtragung beider Augen und beider Statocysten bei verschiedenen Krustern theils nur geringe Gleichgewichtsstörungen, theils überhaupt keine fand.

Gegenüber einigen Autoren muss, wie dies auch Bethe thut, darauf hingewiesen werden, dass auch bei Krebsen die blosse Entfernung der Statocysten (auch ohne Blendung) hinreicht, um Gleichgewichtsanomalien in's Leben zu rufen. Bei Eledone genügt schon die Entfernung einer Statocyste (oder des Statolithen), um Rollungen u. s. w. beim Schwimmen zu erzielen, welche Störungen

natürlich verschwinden, wenn der Leib des Thieres in Contact mit dem Boden kommt, wo alsdann die tactilen und optischen Eindrücke hinreichen, um Störungen der Orientirung und des Gleichgewichtes hintanzuhalten. Nur eine durch Herumgejagtwerden im Aquarium übermüdete oder sonst in schlechter Condition befindliche (operirte) Eledone lässt sich auf den Boden des Bassins fallen, ohne den Versuch zu machen, eine eventuell zu Stande gekommene Abweichung von der normalen Orientirung zu corrigiren. Einem noch kräftigen statocystenlosen Thiere gelingt dies jeder Zeit ohne Mühe.

Es wird sich hier die Frage erheben, ob man berechtigt ist, bei Wirbellosen eine Unterscheidung zwischen Gleichgewichtserhaltung bei der Locomotion und bei der Einhaltung einer bestimmten Ruhelage insofern zu machen, als man der Statocyste diesbezüglich verschiedene Functionen zuweist, wie dies für das Labyrinth des Wirbelthieres vielfach geschieht.

Ich verweise diesbezüglich auf die meisterhaften und geistvollen Untersuchungen Breuer's, deren Inhalt ich wohl als allbekannt voraussetzen kann. Danach wäre der Otolithenapparat der Wirbelthiere bei den statischen oder geotropischen Functionen betheiligt, während dem Bogengangsapparate die Auslösung von compensatorischen Bewegungen zugetheilt wird.

Bei der Statocyste der Wirbellosen, die aus einem einzigen, mehr oder weniger kugligen Hohlraume besteht, dessen Wand mit Sinneszellen besetzt und der mit Flüssigkeit erfüllt ist und in vielen Fällen solide Concremente enthält, kann eine derartige morphologische Differenzirung nicht vorgenommen werden. Und wenn man von dem Ausfall der compensatorischen Augenbewegungen nach Statocystenzerstörung bei Krebsen absieht, sowie von der allerdings von Kreidl (55) für einzelne Krebsarten (Palaemon) gefundenen Reaction auf der Drehscheibe (welche Reaction von anderen Autoren für andere Krebsarten nicht bestätigt werden konnte), so hat man die Hauptfunction der Statocyste, soweit sie mit Gleichgewichtserhaltung verknüpft ist, wohl in der geotropischen Function, der Orientirung im Sinne der Schwerkraft zu erblicken, deren Störung nach Destruction der Statocysten manifest und durch Blendung der Augen, die corrigirend einzugreifen vermögen, noch deutlicher wird. Natürlich wird der Fortfall des von den Statocysten herrührenden — wohl stets positiven — Geotropismus verschleiert, wenn das Thier auf einer festen Unterlage durch die sensibeln Nerven

(und die Augen) Eindrücke in genügender Zahl und Stärke erhält. Beim Schwimmen jedoch, wo der Körper allseitig von einem Medium gleicher Dichte umgeben wird, treten die Störungen der geotropischen Function deutlich in Erscheinung. Bei manchen Thierarten scheint die Entfernung bloss einer Statocyste nicht zu genügen, und es bedarf der Zerstörung beider Statolithenapparate, um den Verlust der Orientirung gegen die Schwerkraftsrichtung zu zeigen. Das Zustandekommen einer normalen Orientirung auf fester Unterlage, das bei Eledone auch nach Verlust beider Statocysten ganz regelmässig zur Beobachtung kommt, wird natürlich als stereotropische Reaction zu bezeichnen sein.

Wie verschieden sich einzelne Thiergattungen verhalten, zeigen z. B. die Versuche von Martha Bunting (17) an jungen Exemplaren von *Astacus fluviatilis*. Compensatorische Drehungen konnten hier niemals hervorgerufen werden. Weder Exstirpation eines noch beider Statolithenorgane hatte je eine Zwangsbewegung zur Folge. Exstirpation beider Statolithenorgane bewirkte geotropische Störungen von der Art, dass das Thier beim Schwimmen längere Zeit den Rücken nach unten wendete (besonders deutlich nach Entfernung der Scheeren).

Beim Hummer konnte Loeb (citirt bei M. Bunting) durch Entfernung der Otolithenorgane und der Augen keine Zwangsbewegungen erzeugen. Kreidl (55) fand bei *Palaemon* nach Statolithenentfernung keine deutliche Störung der Orientirung<sup>1)</sup>, wohl aber nach Blendung + Statolithenentfernung. Steiner (74) sah bei *Carcinus maenas*, *Palinurus vulgaris*, *Scyllarus arctus*, *Gebia*, *Squilla mantis* nach Statocystenzerstörung keine oder nur sehr geringe Störungen der Orientirung. Dass bei der bekanntlich statocystenlosen *Squilla mantis*, bei der Steiner die Statocysten entfernte (!), keinerlei Störungen sich geltend machten, darf wohl nicht Wunder nehmen.

Die Störungen bei Ktenophoren (Verworn [84]) nach Statolithenentfernung, die in Verlust der beiden — verticalen — Gleichgewichtslagen bestehen (bei Beroë), können gleichfalls nur als Verlust des Geotropismus gedacht werden. Bezüglich der sehr bemerkenswerthen Aeusserungen Verworn's, was man sich bei

---

1) Kreidl macht mit Recht die Bemerkung, dass wohl nur jene Krebse Reaction gegen die Drehung zeigen, welche in Folge ihres Körperbaues eine rasche und grössere Beweglichkeit besitzen und daher auf einen sicher wirkenden Reflexmechanismus angewiesen sind.



Thieren unter den verschiedenen „Tropismen“ vorzustellen habe, muss auf die Arbeit dieses Forschers verwiesen werden, und sei hier nur ein Satz hervorgehoben, der mir sehr bemerkenswerth erscheint: „Der Begriff des Geotropismus, Heliotropismus, Thermotropismus, Chemotropismus, Thigmotropismus u. s. w. soll nichts weiter als den äusseren Erfolg des Reizes bezeichnen; der specielle Mechanismus und der psychische Act dabei muss in jedem einzelnen Falle genau untersucht werden.“ Daraus ist die Folgerung abzuleiten, dass man den Geotropismus nicht als eine ausschliesslich den Statocysten oder sonstigen Statolithenapparaten zukommende Function aufzufassen hat. Und dem möchte ich mich schon aus dem Grunde anschliessen, weil sonst das Factum, dass viele Thierformen gar keine solchen Apparate besitzen, dem Verständniss vollkommen entrückt wäre. Es wäre das dieselbe falsche Schlussfolgerung, wie wenn man annehmen würde, dass die Tonusverhältnisse der quergestreiften Muskulatur ausschliesslich durch das Labyrinth resp. die Statocyste geregelt würden, — eine Folgerung, die wohl Jedermann als widersinnig a limine abweisen wird. Bei Besprechung der Beziehungen zwischen Muskeltonus und Statocyste wird darauf noch ausführlich zurückzukommen sein.

Wie bereits erwähnt, ist das Vorkommen eines höchst ausgesprochenen positiven Geotropismus auch bei normal statocysten- oder statolithenlosen Thieren eine ganz gewöhnliche Erscheinung. Und darunter befinden sich ganz ausgezeichnete Schwimmer und Flieger (Insecten). Hier ist es in erster Linie Bethe's grosses Verdienst, darauf hingewiesen zu haben, dass bei solchen Thieren das Gleichgewicht — i. e. die normale Orientirung — rein mechanisch, durch die Gestalt der Thiere, durch Anordnung von Substanzen verschiedenen specifischen Gewichtes in ihrem Körper (z. B. Luft), bewerkstelligt wird. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass es am ehesten bei Thieren, deren Körperbau ein stabiles Gleichgewicht mit sich bringt, zum Fortfall oder zur mangelhaften Ausbildung der Statocyste kommt.

So fehlt sie vollständig bei dem Krebse *Squilla mantis*, der zwar nicht schlecht schwimmt, aber sich durch eine flache, breite Form des Körpers auszeichnet. Bei *Carcinus maenas*, der ein sehr stabiles Gleichgewicht hat, ist zwar eine Statocyste, jedoch kein Statolith vorhanden. Dagegen ist die Statocyste der Zoëa von *Carcinus*, deren Gleichgewicht ein labiles ist, mit Statolithen versehen (Bethe [8, 9]).

Im Vergleich zu dem Gesagten erscheinen Bethe's Beobachtungen an statocystenlosen Carcinis sehr merkwürdig. Bethe sah solche ihrer Statocysten beraubte Carcini, wenn sie in Bauchlage in die Höhe gehoben und ihr Rücken mit einem festen Gegenstande in Berührung gebracht wurde, das letzte Beinpaar zum Umdrehen auf den Rücken legen, als ob sie in Wirklichkeit auf den Rücken gelegt worden wären. Dies spricht nach Bethe dafür, dass die Statocysten nicht nur durch Remanenzbewegung des Wassers wirken, sondern auch ein absolutes Gleichgewichtsorgan sind. Zum Gleichgewichtsorgan kann jedoch die Statocyste nur durch Vermittlung eines Körpers werden, der nur von der Schwerkraft beeinflusst wird. Als solchen sieht Bethe in diesem speciellen Falle, wo der Statocyste der Statolith fehlt, das sie erfüllende Wasser an, welches durch die Verschiedenheit des hydrostatischen Druckes wirkt, unter dem beispielsweise die gerade nach unten und gerade nach oben gerichteten Haare in der Cystenwand stehen.

Diese Erklärung Bethe's für den speciellen Fall kann man ohne Weiteres acceptiren. Dagegen erscheint es mir nicht ganz sicher, ob bei den normal mit Statolithen ausgestatteten Statocysten die die Cyste erfüllende Flüssigkeit resp. Wasser die Steine zu ersetzen im Stande sind.

Meine Erfahrungen gehen wenigstens dahin, dass die Entfernung der Statolithen allein hinreicht, um die schwersten Störungen der Orientirung zu erzeugen. Wenn ich auch noch so vorsichtig bei *Eledone* die Statolithen entfernte oder bei *Penaeus* (41) mittelst einer ganz feinen Pipette den Statocystensand auswusch, wobei mein Bestreben darauf gerichtet war, die Cyste selbst möglichst wenig zu lädiren, — stets sah ich die beschriebenen Störungen in gleicher Weise wie nach CocaInisirung oder Zerstörung der ganzen Statocyste auftreten und auch während der ganzen Beobachtungsdauer nicht mehr zurückgehen.

Hierfür sprechen auch die Beobachtungen von Prentiss (71) an Hummerlarven zwischen dem dritten und vierten Larvenstadium, die nach der Häutung in filtrirtem Seewasser gehalten und hierdurch an der Einbringung frischen Statolithensandes verhindert wurden, sowie meine eigene Beobachtung an *Penaeus* (41) kurz nach der Häutung im statolithlosen Zustande. Die Unsicherheit der Locomotion ist gewisslich nicht auf motorische Schwäche, sondern auf das Fehlen der normalen, zur Orientirung im Sinne der Schwerkraft dienenden Impulse zu setzen.

Damit ist auch das so intensive Bestreben einiger Crustaceen in Zusammenhang zu bringen, nach der Häutung ihre Statocysten so rasch als möglich mit geeignetem Material zu erfüllen. Im Nothfalle benutzen sie hierzu ihnen gebotenen Marmorstaub, Silber (P. Mayer [67]), ihre eigenen Excremente (Prentiss [71]). Dieses Bemühen, die Statocysten mit soliden Partikeln anzufüllen, ermöglichte bekanntlich Kreidl's (55) berühmten Eisenstaub-Magnet-Versuch, durch den die Function der Statocyste im Sinne eines orientirenden Organes einwandsfrei ad oculos demonstrirt werden konnte.

Nach der geotropischen — resp. orientirenden — Function der Statocyste, deren Existenz so ziemlich allseitig zugegeben wird, sei zunächst die Relation der Statocyste (oder des Labyrinthes) zum Muskeltonus besprochen, auf die zuerst Rich. Ewald in lichtvoller Weise in seinem hochinteressanten Buche „Das Endorgan des Nervus octavus“ hingewiesen hat.

Aus dem reichen Inhalte des Ewald'schen Buches sei zunächst der von Ewald genau präcisirte Begriff des „Labyrinthtonus“ hervorgehoben. Man hat sich darunter einen (reflectorisch) beständig vom Labyrinthe auf die Muskulatur ausgeübten Einfluss vorzustellen, welcher den normalen Gebrauch der Muskulatur mit ihrer grossen Präcision ermöglicht. Dieser Tonus wird beständig im Labyrinthe erzeugt und auf vorläufig nicht ganz klargestellten Bahnen auf die Muskulatur übertragen. Steigerung des Labyrinthtonus hat Muskelzusammenziehung im Gefolge; „sein Fehlen bewirkt zwar keine Lähmung, erschwert aber das Zustandekommen der Contraction und schädigt ihre Präcision.“

„Man könne sich vorstellen, dass diese Labyrinthreize nur auf die auch sonst bei den Muskelbewegungen functionirenden Centraltheile wirken und diese in einem besonderen Zustand erhalten; man könne aber auch annehmen, dass sie zu anderen, nur diesem Zwecke dienenden Centren geleitet werden, welche ihre eigenen Nervenfasern zu dem Muskel senden.“

Zweierlei tritt an der Muskulatur nach der Labyrinthzerstörung zu Tage: 1. der Mangel an Präcision und 2. eine höchst augenfällige Herabsetzung der motorischen Kraft. Die Muskeln zeigen abnorme Schlaffheit, die Gliedmaassen daher eine auffallende Beweglichkeit. Diese Erscheinungen müssen als Ausfallserscheinungen aufgefasst werden.

Was für das Labyrinth der Wirbelthiere gilt, das kann, wie aus den S. 425 mitgetheilten Beobachtungen an Cephalopoden hervorgeht, ohne Weiteres auch für die Statocyste angenommen werden. Die Herabsetzung der motorischen Kraft bei Eledone nach Statocystenzerstörung äusserte sich ganz eclatant in dem geschilderten Verhalten der Saugnäpfe, das ein dauerndes Anheften an die Spiegelglaswände des Aquariums unmöglich macht. Für die abnorme Schlaffheit, die Hypotonie der Muskulatur sprechen die Curven auf Seite 437.

Während aber bei Ewald's Tauben der Einfluss eines Labyrinthes sich vorwiegend auf die Muskulatur der gekreuzten Körperhälfte geltend macht, lässt sich bei Eledone ein derartiges Verhalten nicht constatiren, was mit dem mehr dem radiären Typus entsprechenden Angeordnetsein der acht Arme zusammenhängen mag. Die Schädigung nach Fortnahme einer Statocyste erstreckt sich gleichmässig auf alle Arme.

Man wird demnach kaum fehlgehen, wenn man die so merkwürdigen Alterationen in der Haltung statocystenloser Cephalopoden dem Fortfalle des normalen Statocystentonus zuschreibt. Fallen diese die normalen Muskeltonusverhältnisse reflectorisch regulirenden Impulse plötzlich weg, so resultiren offenbar abnorme Innervationsverhältnisse, abnorme, vom Willen des Thieres unabhängige Muskelspannungen, als deren Endeffect das Ueberwiegen einzelner Muskelgruppen über [andere erscheint. So wird die S. 424 beschriebene spiralige Einrollung der Arme wohl auf die Weise zu Stande kommen, dass die Muskulatur auf der saugnapflosen Seite der Arme, welche man vielleicht den Streckmuskeln der Extremitäten homolog setzen kann, über die Muskeln auf der saugnapftragenden Seite überwiegt. Dass diese zwar vom Nervensystem abhängige Haltungsanomalie vom Willen des Thieres nicht stets überwunden werden kann, geht aus der Beobachtung über das Kriechen solcher Thiere hervor. Die vom Willen des Thieres abhängige Innervation reicht eben nicht aus, um die reflectorisch entstandene anomale Stellung zu überwinden und auszugleichen. Auch die „Thurmstellung“, sowie die wellenartigen Krümmungen der Arme (S. 424) müssen auf die geänderte Innervation resp. anomale Spannungsverhältnisse der Muskulatur zurückgeführt werden, wenn auch der hierbei in's Spiel tretende Mechanismus unklar erscheint.

Beide Phänomene, Herabsetzung der motorischen Kraft mit Herabminderung des Muskeltonus, werden von den verschiedensten

den Unterkiefer auf der Unterlage. Die Thiere haben — offenbar in Folge der veränderten Innervation — bei einseitiger Operation die Tendenz, sich nach der operirten Seite zu krümmen, und halten den Kopf nach der Seite der Operation hin geneigt.

Gaglio (42) stellte nach Cocaïnisirung der Bogengänge bei Tauben Flugunfähigkeit und Schwäche als zuerst manifeste Symptome fest. Diesem Autor erscheint es beim Auftreten von Manègebewegungen, wie wenn die Muskelkraft einer Seite überwiegen würde.

Versuche mit Cocaïnisirung der Bogengänge bei Haifischen ergaben Gaglio (43, 44) ganz ähnliche Resultate. Auch hier war die Verminderung der motorischen Kraft eine ganz beträchtliche. Er liess cocaïnisirte Thiere an ihrem Schwanz befestigte Gewichte durch die seitliche Krümmung ihres Körpers in die Höhe heben, wobei sich ganz bedeutende Differenzen zu Ungunsten der operirten Thiere ergaben. Die Möglichkeit einer durch diese Methode etwa herbeigeführten allgemeinen Cocaïnvergiftung konnte Gaglio durch Controlinjectionen ausschliessen.

Bethe (7) fand bei Fischen unzweifelhafte Beziehungen zwischen Labyrinth und Muskeltonus sowie Muskelkraft. Bei Durchschneidung des *N. acusticus*, sowie beim Erfassen des Labyrinthes geht ein heftiges Zittern durch die Muskulatur des ganzen Körpers. Nach doppelseitiger Labyrinthzerstörung werden beim Flussbarsche (*Perca fluviatilis*) die Flossen etwas mehr adducirt gehalten. Die Thiere schwimmen nicht mehr mit der früheren Kraft und Präcision; in die Hand genommen machen operirte Thiere weitaus schwächere Fluchtversuche als normale und zeigen im Allgemeinen grosse Unlust zu Muskelbewegungen. Aehnliche Verhältnisse fand Bethe beim Rotaugen (*Scardinius erythrophthalmus*). Nach einseitiger Labyrinthextirpation fehlt bei *Perca fluviatilis* die Erschlaffung wie nach doppelseitiger Extirpation. Doch ist das Thier ein wenig auf die Seite geneigt und zeigt eine anormale Haltung der gekreuzten Extremitäten. Beispielsweise wird die Brustflosse der der Operation gegenüberliegenden Seite adducirt gehalten. Dazu gesellt sich eine Krümmung des ganzen Thieres nach der operirten Seite, so dass die gegenüberliegende Seite convex ist. Dadurch wird die Schwimmblase nach der convexen Seite hin verdrängt, und dies trägt offenbar bei zu der Schiefstellung der dorso-ventralen Achse des ganzen Thieres nach der operirten Seite hin. Nach Anstechen der Blase vermindert sich die Neigung, so dass auch hierdurch die vielfach

vorhandene Abhängigkeit der Haltung von mechanischen Einflüssen bewiesen erscheint. Bei *Scardinius erythrophthalmus* sind die Ausfallserscheinungen nach einseitiger Operation viel weniger deutlich. Doch tritt hier merkwürdiger Weise die Krümmung der Längsachse des Thieres nicht auf der operirten, sondern auf der gekreuzten Seite auf, so dass das Thier sich nicht nach der operirten, sondern nach der gekreuzten Seite neigt. Eine Erklärung für dies abweichende Verhalten zweier Fischarten vermag Bethe nicht zu geben.

Auf Grund dieser und ähnlicher Beobachtungen schliesst sich Bethe der Ewald'schen Lehre von den Beziehungen zwischen Labyrinth und Körpermuskulatur an.

Wlassack (85) beobachtete bei labyrinthlosen Fröschen typische Haltungsänderungen des Körpers im Sinne einer Drehung von Kopf und Wirbelsäule um die Längsachse des Körpers. Bei Operation rechts steht im Wasser die linke Körperhälfte höher als die rechte; die linke Bauchhälfte ist stärker vorgewölbt; die linken Extremitäten werden gestreckt und abducirt gehalten, die rechten (auf der Seite der Operation) gebeugt und adducirt. Auf den Rücken gelegt dreht sich ein solcher Frosch aus der Rücken- in die Bauchlage nach links herum, d. h. um das gestreckt gehaltene linke Bein als Drehungsachse. Auch Wlassack schliesst sich der Ewald'schen Lehre an. Nach Entfernung eines Labyrinths gerathen die mit ihm in Verbindung stehenden Muskeln leichter in einen Zustand völliger Erschlaffung als de norma, woraus die abnormen Stellungen und auch das ungleiche Einsinken der beiden Körperhälften im Wasser (in Folge verschiedenen Lungenvolumens) resultiren. Durchschneidung der Hinterstränge oder der hinteren Wurzeln einer Extremität ändert nichts an den typischen Stellungen: es genügt eben der Fortfall der vom Labyrinth herkommenden centrifugalen Erregungen. Die Uebertragung vom Labyrinth auf die centrifugalen motorischen Bahnen beim Frosche muss nach Wlassack hinter dem Mittelhirn und nicht im Kleinhirn erfolgen. Ein Frosch mit oberhalb des ersten Spinalnerven hemisecirtem Rückenmark bietet ein abgeschwächtes Bild eines Thieres, dem auf der der Hemisection gegenüberliegenden Seite das Labyrinth entfernt wurde, so dass eine Kreuzung der in Frage stehenden Bahnen schon oberhalb der Läsionsstelle anzunehmen ist. In den Partien zwischen Zwischenhirn bis zum Anfang des Rückenmarkes wäre somit der Ort zu



suchen, wo die Uebertragung der vom Labyrinth herkommenden Erregungen auf centrifugale motorische Bahnen vor sich geht.

Auch Biehl (13) sah nach Acusticusdurchschneidung bei Schafen Haltungsanomalien der Glieder. Die der Operationsseite gegenüberliegenden Extremitäten waren nach aussen gestreckt und mit grosser Kraft gespannt, während auf der Seite der Verletzung die Extremitäten in halber Beugestellung an den Leib gezogen gehalten wurden und sich ohne jeden Widerstand passiv beugen und strecken liessen. Pferde konnten nach Acusticusdurchschneidung leicht durch Stösse, die von der gesunden Seite kamen, umgestossen werden.

In seinen mustergültigen Untersuchungen über das Nervensystem von *Carcinus maenas* fand Bethe (8), dass nach doppelseitiger Statocystenzerstörung die Thiere sich auf glatter Unterlage nur schlecht fortbewegen konnten und leicht umfielen. Die Schwächung der Muskelkraft auf der operirten Seite zeigt sich ferner darin, dass bei dem bei *Carcinus maenas* vorkommenden Starrkrampfreflex der Tonus auf der operirten Seite schwächer ist als auf der anderen; der sogenannte „Aufbäumreflex“ erfolgt gleichfalls asymmetrisch: die operirte Seite wird weniger aufgebäumt, die entsprechende Scheere weniger erhoben. Die Statocyste wirkt bei *Carcinus* auf den Tonus der Muskeln der ungekreuzten Seite, aber auf die Gangcoordination der der Operation gegenüberliegenden Seite (Vermehrung der Schrittzahl der beim seitlichen Gange nachfolgenden „schiebenden“ Beine). Die Zuleitung des andauernden, von der Statocyste ausgehenden Reizes auf die Muskulatur (im Sinne der Ewald'schen Lehre) geht nach Bethe bei *Carcinus* von der Statocyste zum Gehirn und von da durch zum Bauchmark ziehende Fasern zu den Beinganglien und direct oder indirect zur Beinmuskulatur.

Gegenüber den bei statocystenlosen Cephalopoden vorhandenen und — wie aus der obigen kurzen Uebersicht über die einschlägigen Beobachtungen aus der neueren Literatur hervorgeht — bei fast allen Thierclassen nach Labyrinthzerstörung regelmässig sich einstellenden Einbusse an motorischer Kraft, sowie am Tonus der Muskulatur dürfte die bei *Eledone* in so markanter Weise constatirte Steigerung der Reflexthätigkeit nach Statocystenzerstörung sehr merkwürdig und scheinbar in einer gewissen Gegensätzlichkeit erscheinen. Es wird daher zunächst von Wichtigkeit sein, zu der Frage Stellung

zu nehmen, ob denn Reflexe und Muskeltonus in irgend einem Abhängigkeitsverhältnisse von einander sich befinden. Eine ganz eindeutige Antwort hierauf ist, wie eine Durchsicht der einschlägigen Litteratur lehrt, nicht ohne Weiteres zu geben, und es seien daher zuvörderst die Ansichten einiger Autoren, die sich mit dem Thema „Reflexe und Muskeltonus“ beschäftigt haben, mitgetheilt.

Lewandowsky (60) äussert sich folgendermaassen über Muskeltonus überhaupt: Da der Tonus eines Muskels abhängig ist von seiner Belastung und wir mit Tschirjew (80) annehmen müssen, dass ein unbelasteter Muskel überhaupt keinen Tonus hat, so ist die Messung des Tonus im klinischen Sinne die Messung einer Reaction auf einen gewissen Reiz. Thatsächlich gibt es keine Ruhe; der Spannungszustand eines Muskels ist in jedem Augenblicke bedingt durch die einwirkenden sensibeln Reize. Es ist der sogenannte Tonus nichts Anderes als die Beobachtung einer gewissen Haltung, so dass man in diesem Sinne Tonus = Haltung zu setzen berechtigt ist. Der Spannungszustand der Muskulatur ist ein complicirtes Zusammenwirken der Muskeln zu einem bestimmten Zweck, und wir haben daher in der Dystonie nur ein Symptom der Ataxie, der Incoordination zu erblicken. Der von Lewandowsky nach Extirpationen der motorischen Sphäre beim Hunde beobachtete dystonische Zustand stellt sich als Hypotonie dar, wenn Tendenz zur Ruhestellung, zur Erschlaffung der Muskeln vorhanden ist, und geht in Hypertonie über, wenn die Tendenz zu innerviren besteht. Der Grund für diese Aenderungen des Tonus liegt in dem durch die Operation bedingten Auftreten von Sensibilitätsstörungen (Muskelsinn). Es können bei jeder Ataxie (auch der tabischen), Atonie und Hypertonie der Muskulatur sich neben einander vorfinden.

Verworn (84) erzeugte bei *Rana temporaria* durch Druck oder Reiben der Seitenhaut des Rumpfes auf reflectorischem Wege eine tonische Contraction der Muskeln in allen Körpergebieten, die den Reiz überdauert (bei grosshirnlosen Fröschen unter Umständen um eine Stunde). Eine Aenderung der Reflexerregbarkeit war nicht erkennbar, gleichviel, ob sich das Thier im Zustande der Ruhe oder der tonischen Erregung befand. Hierin liegt ein weiterer Beweis dafür, dass Erhöhung der Reflexthätigkeit nicht nothwendiger Weise mit Erhöhung des Tonus verknüpft ist.

Muskens (68) untersuchte bei Gesunden und Kranken den



Muskeltonus mittelst eines von ihm construirten Tonusmeters. Er fand zunächst bei Hypertonie im Allgemeinen die Sehnenphänomene vermindert, so dass ein gewisser Tonus für das Zustandekommen dieser Phänomene Voraussetzung zu sein scheint. Dagegen zeigte sich in vielen organischen Nervenkrankheiten eine sehr beachtenswerthe Divergenz im Verhalten von Hautreflexen und Sehnenphänomenen — also indirect zwischen Muskeltonus und den echten (Haut-)Reflexen. Bei 200 Fällen organischer Nervenkrankheiten fand Muskens bei 33,7 % Plantarreflexe und Sehnenphänomene in normalen Grenzen, bei 66,3 % Aenderungen. Von diesen 66,3 % aller Fälle waren nur bei 13,6 % Sehnenphänomene und Hautreflexe in gleichem Sinne geändert, so dass bei 52,7 % aller Fälle eine deutliche Divergenz vorhanden war. Bei 26,6 % waren die Plantarreflexe erhöht und die Sehnenphänomene vermindert oder verschwunden (Mehrzahl der Tabiker).

Muskens erwähnt ferner, dass sich auch Strümpell auf der Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte im gleichen Sinne äusserte, ohne jedoch den von Muskens für den Menschen festgestellten Antagonismus zwischen Hautreflexen und Muskeltonus (ausgedrückt im Sehnenphänomen) zu präcisiren. Muskens' Beobachtungen müssen als besonders wichtig für unsere Frage bezeichnet werden, da diesem Forscher sein Tonusmeter eine quantitative Abschätzung der Tonusverhältnisse gestattete.

Aus den gediegenen Untersuchungen Sternberg's (77) scheint gleichfalls hervorzugehen, dass das Patellarsehnenphänomen nicht in nothwendigem Zusammenhang mit dem Muskeltonus steht. Sternberg konnte feststellen, dass bei einer ganzen Gruppe von Contracturen die Sehnenreflexe nie gesteigert, vielmehr in der Regel herabgesetzt sind oder fehlen.

Dem gegenüber steht die Ansicht von Jendrassik (52), dass Muskeltonus — bestimmt durch passive Dehnbarkeit der Muskeln bei Beugung im Hüftgelenke — und Patellarsehnenphänomen in gewisser parallelaufender Beziehung zu einander stehen.

Dagegen erscheinen die Ausführungen Stcherbak's (72) sehr bemerkenswerth. Dieser Forscher fand, dass Ladung von Thieren (Kaninchen) mit Vibrationen durch aufgesetzte Stimmgabeln keinen wesentlichen Einfluss auf den Muskeltonus ausübt, obwohl es regelmässig hierbei zu einer deutlichen Erhöhung der Sehnenphänomene

und zum Auftreten von Knieklonus kommt. Dessenungeachtet bleibt oft der Tonus der entsprechenden Muskeln ohne Veränderung oder erscheint sogar geschwächt. Stcherbak vergleicht dies mit den Verhältnissen der „functionellen Reflexsteigerung“ und dem „functionellen Klonus“ beim Menschen.

Ich (40) constatirte bei der Ascidie *Ciona intestinalis* nach Entfernung des Centralganglions Hypotonie, combinirt mit Reflexsteigerung. v. Uexküll (81) sah Aehnliches am Seeigelstachel. Mit Tonusherabsetzung (durch Kohlensäuredurchspülung oder nach Durchschneidung der Seitennerven) sah dieser Forscher beim Seeigel eine beträchtliche Steigerung der Reflexerregbarkeit und ausgesprochene Reflexverkettung einhergehen.

Diesen Beispielen liessen sich leicht noch mehr anfügen. Ich verweise nur auf das allbekannte Bild der Neurasthenie, wo es bei Herabsetzung der motorischen Kraft und Leistungsfähigkeit, sowie des Muskeltonus so constant zu Reflexsteigerung kommt, dass sich dieses Verhalten ja schon in dem Namen der Krankheit „reizbare Schwäche“, der das Wesentliche des Krankheitsbildes wiedergibt, abspiegelt. Auf ganz ähnliche Verhältnisse stossen wir beispielsweise bei der chronischen Alkoholvergiftung. Dass bei der *Tabes dorsalis*, bei der die dem Muskelsinne dienenden Fasern bekanntlich zuerst erkranken, trotz des Fehlens der Patellarsehnenphänomene (und bestehender Tonusverminderung der Muskulatur) die Hautreflexe erhalten sein können, ist gleichfalls eine bekannte Erscheinung.

In von Leyden und Goldscheider's Darstellung der *Tabes dorsalis* in Nothnagel's „Specieller Pathologie und Therapie“ Bd. 10 II. Theil S. 555 wird ausdrücklich betont, dass die Stärke, resp. das Erhaltensein der Hautreflexe mit der Ataxie nicht parallel laufen muss. Es kann beispielsweise nach diesen Autoren bei schon herabgesetztem Muskelsinn, aber noch intacter Hautsensibilität der Fusssohlenreflex ausserordentlich lebhaft sein. „Daher können abnorm lebhafte Hautreflexe der unteren Extremitäten gelegentlich mit schon ausgebildeter Ataxie zusammen vorkommen.“ Ferner findet sich nach O. Rosenbach der Bauchdeckenreflex sehr häufig verstärkt vor, und auch der Cremasterreflex ist oft sehr lebhaft. Diese Beispiele mögen darthun, dass ungeachtet der bei *Tabes* so häufigen Hypotonie der Skelettmuskulatur, sowie des Erloschenseins der Patellarsehnenphänomene auf reflectorischen Wege von der Haut aus lebhafte Reflexe vielfach hervorgerufen werden können.

Viel discutirt wird die Frage von der Beziehung des Kleinhirnes zum Muskeltonus. Luciani hat bekanntlich in seinen Versuchen über die Folgen von Kleinhirnextirpation die Trias: Astasie, Atonie und Asthenie als Ausfallserscheinungen formulirt. Dem tritt Bickel (12) in seinen sehr interessanten „Untersuchungen über den Mechanismus der nervösen Bewegungsregulation“ entgegen. Er acceptirt zwar die Astasie, leugnet aber das gleichzeitige Vorkommen von Atonie und Asthenie mit dem Hinweis auf die aus klinischen und experimentellen Beobachtungen hervorgehende Steigerung der Sehnenphänomene. Die Unfähigkeit von Luciani's Affen, sich z. B. auf die Hinterbeine zu erheben, könnte nach Bickel ebenso gut als Ataxie gedeutet werden.

Dem gegenüber sei nochmals auf die bereits besprochenen Ansichten von Muskens, Sternberg, Stcherbak u. A. hingewiesen, wonach die Steigerung der Sehnenphänomene nicht notwendiger Weise an eine Erhöhung des Tonus der betreffenden Muskeln gebunden ist. In der blossen Thatsache der Erhöhung der Sehnenphänomene vermag demnach keine Widerlegung der Luciani'schen Ansicht erblickt zu werden.

Wir sehen diesen allgemeinen Voraussetzungen entsprechend denn auch von verschiedenen Autoren Veränderungen in der Reflexthätigkeit bei Thieren nach Eingriffen am Labyrinth notirt. Bei Ach (1) finden wir interessante Beobachtungen bei Fröschen (Esculenten) nach Entfernung der Otolithen. Es kann bei solchen Thieren der vom Verf. so genannte Stirnreflex (eine Art Emprosthotonus, der bis  $\frac{1}{2}$  Stunde und länger andauern kann) bedeutend leichter und in grösserer Intensität hervorgerufen werden. Normale Thiere zeigen diesen Reflex nicht; nur wenn man längere Zeit hindurch männliche Frösche reizt, kann er zum Vorschein kommen. Grosshirnlose und übermüdete Thiere zeigen den Reflex nicht. Der Reflex ist nicht identisch mit den von Verworn (84) für den Frosch beschriebenen tonischen Reflexen, die sich gleichfalls an gehetzten otolithenlosen Fröschen leicht zur Anschauung bringen lassen. Auch der sogenannte Schreireflex ist bei otolithenlosen männlichen Esculenten ungleich leichter hervorzurufen. Er kann hier auch durch elektrische Reizung hervorgerufen werden, was beim normalen — oder grosshirnlosen — Thiere nicht gelingt. Im auffallendem Gegensatze hierzu steht die leichte Ermüdbarkeit des otolithenlosen Frosches, der gleichwohl eine grössere Beweglichkeit

zeigt, allerdings nur, wenn die Thiere gereizt werden, während spontane Bewegungen seltener erfolgen.

Ach erklärt diese Verhältnisse mit der Annahme, dass die Otolithen des Frosehes mit der Rückenmuskulatur (resp. der Bauch- und Brustmuskulatur) in Verbindung stehen, und dass nach Wegfall der von den Otolithenorganen kommenden Impulse sowohl eine Schwächung der Rückenmuskulatur als auch eine gesteigerte Erregbarkeit der Antagonisten resultirt, erstere im Sinne des von Exner (38) aufgestellten Begriffes der Sensomobilität. Ferner constatirt Ach Beziehungen zwischen den Beugern der Arme und den Otolithenorganen und zwar Schwäche der Beuger nach Entfernung der Otolithen, da es sehr leicht zur Extension kommt (vgl. hiermit meine Beobachtungen über die Haltung der Arme statocystenloser Eledones auf S. 424).

Die Verwandtschaft des von Ach geschilderten Verhaltens otolithenloser Frösche mit dem statolithenloser Cephalopoden ist so gross, dass ein detaillirter Vergleich überflüssig erscheint.

Zu negativen Ergebnissen gelangte v. Marikovsky (64). Er fand, dass bei Tauben und Kaninchen nach Plombirung der halb-zirkelförmigen Canäle die Reflexirritabilität (geprüft durch Reizung der Haut mit Inductionsströmen) unverändert, nach Cocainisirung oder Entfernung der Labyrinth vermindert ist.

Bethe (10) sah bei labyrinthlosen Haifischen, dass schon geringe Reize hinreichten, um Rollungen oder Manègebewegungen hervorzurufen. Er erklärt dies damit, dass in Folge Ausfalles von hemmenden Impulsen seitens des Labyrinthes alle Bewegungen übertrieben seien. Berührte er ein solches beiderseitig labyrinthloses Thier einseitig am Kopfe (z. B. rechts), so vollführte es, statt einfach wie ein normales Thier nach links auszubiegen, bis zu 20 oder 30 Reitbahnbewegungen nach links, wobei schliesslich der Körper des Thieres ganz nach links eingerollt war, wie bei einem Haifisch nach Mittelhirndurchschneidung rechts. Gleich darauf gelang es, solche Haie durch einen vorübergehenden Reiz links zum Kreisen nach rechts zu bringen. Aehnliches beschreibt Bethe (7) bei *Perca fluviatilis*, sowie Laudenbach (58) für den *Siredon plsciformis*. Der Befunde Beer's (3, 4) über den Schwanzschlag-Fluchreflex bei Crustaceen werde ich bei der Mittheilung meiner Beobachtungen an Krebsen (41) gedenken.

Matte (66) erwähnt von seinen labyrinthlosen Tauben, die er

Jahre lang am Leben erhalten konnte, eine auffallende Hyperästhesie gegen Tastreize bei Prüfung ihrer Sensibilität. Da anzunehmen ist, dass Matte diese Hyperästhesie nur aus einer in irgend einer Bewegung bestehenden Reaction der untersuchten Tauben erschliessen konnte, so haben wir wohl ebenso viel Berechtigung, dieses Verhalten einer Reflexsteigerung zuzuschreiben. Leider fehlt jeder Hinweis darauf, wie Matte zur Feststellung der Hyperästhesie gelangte, und wird das Factum bloss ganz kurz erwähnt. Die vom selben Autor beschriebene auffallende Unruhe der labyrinthlosen Tauben, ihr zappeliges Wesen, dessen schon Ewald auf S. 2 u. ff. seines Buches gedenkt, lassen sich wohl auch in Einklang mit einer bestehenden Reflexsteigerung bringen.

Auch Cyon (19) findet, dass bei labyrinthlosen Fröschen schon durch sehr geringe Reize lautes und andauerndes Quaken ausgelöst wird. Denselben Befund finden wir schon in Ewald's grundlegendem Werke erhoben.

Die von Ewald ebendasselbst beschriebene Unbändigkeit labyrinthloser Tauben, die in einem kleinen Käfig so unruhig werden, dass man sie zur Erhaltung ihres Lebens daraus wieder entfernen muss, ist ein Analogon zu dem auf S. 427 beschriebenen Verhalten der statocystenlosen Eledone und wohl nur als eine Steigerung der Reflexthätigkeit aufzufassen.

Wiewohl, wie aus dem Mitgetheilten hervorgeht, bereits manche Angaben über das Verhalten der Reflexe bei labyrinth- oder statocystenlosen Thieren vorliegen, wurde doch bisher noch von keiner Seite die Existenz einer eventuellen Abhängigkeit der Reflexthätigkeit vom allgemeinen Muskeltonus resp. eine gleichzeitige Alteration beider durch den Ausfall der vom Labyrinth oder der Statocyste herkommenden Impulse behauptet.

Nach meinen Versuchen an so verschiedenen Thierclassen, wie Ascidien (40), Cephalopoden, Crustaceen (41), sowie an Fischen kann ich jedoch nicht umhin, auf das so eclatante Vorkommen einer gleichzeitigen Alteration von Muskeltonus und Reflexthätigkeit in divergentem Sinne ausdrücklich hinzuweisen. Ob es sich um ein blosses, durch die besondere Anordnung der nervösen Mechanismen in den betreffenden Centralorganen bedingtes Nebeneinander der Erscheinungen handelt, oder ob die Steigerung der Reflexe an das Sinken des Tonus geknüpft ist, i. e. durch letzteres Phänomen be-

dingt und herbeigeführt wird, vermag ich leider auf Grund des mir vorliegenden Materiales nicht zu entscheiden. Doch neige ich mich der letzteren Anschauung zu.

Da enge Verbindungen zwischen dem Labyrinthe oder der Statocyste und den Centralorganen des Nervensystems bestehen und ihre Existenz durch mannigfache Erfahrungen gesichert erscheint, kann diese Anschauung wohl nicht ohne Weiteres von der Hand gewiesen werden. Es ist ja merkwürdig genug, wie die markantesten Ausfallserscheinungen nach Labyrinthexstirpation, die Schwächung der Muskelkraft, die mangelhafte Präcision der Bewegungen, die Beeinträchtigung des Muskelgefühls, nach einiger Zeit, und zwar desto vollständiger, je höher man in der Thierreihe aufsteigt, wieder ausgeglichen werden. Sie werden gewissermaassen latent. Entfernt man jedoch z. B. bei Hunden nach Eintritt dieser Compensation die motorischen Rindenfelder, so werden in Folge der Schädigung der allgemeinen Sensibilität die latent gewesenen Störungen auf's Neue manifest, um nicht mehr zu verschwinden, da nunmehr eine neuerliche Compensation ausgeschlossen ist. Dies diene als Beispiel für Beziehungen zwischen Labyrinth und Theilen des Centralnervensystems.

Es wurde auf S. 428 darauf hingewiesen, dass es nicht gelang, die operirten Cephalopoden längere Zeit am Leben zu erhalten. Es rührt dieser Umstand möglicher Weise von erschwerter Nahrungsaufnahme her; ich habe wenigstens operirte Thiere niemals fressen gesehen. Ueber ähnliche Erfahrungen berichtet *Laudenbach* (58) bei *Siredon pisciformis*; bei doppelseitig operirten Thieren war das Ergreifen der Nahrung und das Schlucken sehr gestört. Auch *Ewald* und *Dreyfuss* sprechen von Schwäche der Kau- und Schlingmuskulatur.

Dementsprechend sind auch die Stimmäusserungen geschwächt [cf. *Ewald* (31), *Dreyfuss* (22), *Matte* (66)].

Da ich über die Beziehungen der Statocysten zu den Augenbewegungen keine speciellen Versuche angestellt habe, sehe ich von einer Besprechung dieser Verhältnisse ab. In den Arbeiten von *Bethe* (8, 9), *Clark* (18), *Lee* (59), *Lyon* (63), *Prentiss* (71) ist das vorliegende Material an niederen Thieren enthalten. Ich selbst fand die Verhältnisse bei *Penaeus* (41) von dem für die über-



wiegende Mehrzahl der untersuchten Species aufgestellten Typus nicht abweichend.

Wie aus dem Mitgetheilten hervorgeht, verfügen wir bereits über eine Fülle von Material, das zahlreichen Untersuchungen entstammt. Es erscheint wohl kaum mehr möglich, die Rolle, welche die Statocysten bei der Haltung, Bewegung, sowie der motorischen Kraftentfaltung spielen, zu leugnen und Hensen (47, 48) steht mit seiner starren Negation, soweit ich sehe, vereinzelt da. Des Weiteren darf nicht übersehen werden, dass nach Beer (2, 3) und v. Uexküll von der Annahme eines Hörens der Wasserthiere Abstand genommen werden muss und speciell bei Eledone die Lage der Statocyste ein Hören schon a priori ausschliesst. Und endlich geht es denn doch nicht an, einem so typischen und wohldifferenzirten Organe, wie es die Statocyste darstellt, gar keine Function zu belassen!

### III.

Es erübrigt nunmehr, der Erfahrungen aus der menschlichen Physiologie und Pathologie zu gedenken und den Versuch zu machen, einige der mitgetheilten und besprochenen Ausfallserscheinungen auch im Symptomenbilde nach Verletzungen oder Erkrankungen des inneren Ohres beim Menschen wieder zu erkennen.

Die Ausbeute muss, wenn man von den subjectiven Erscheinungen, wie Schwindel, Ohrensausen u. s. w., absehen und sich auf die rein objectiven und daher mit den aus den Thierexperimenten ermittelten vergleichbaren Thatsachen beschränken will, als eine dürftige bezeichnet werden. Dabei spielen mehrfache Gründe mit. Erstens wurde bis vor Kurzem dem Verhalten von motorischer Kraft, Muskeltonus, Reflexthätigkeit u. s. w. bei Erkrankungen des inneren Ohres überhaupt keine und selbst in jüngster Zeit kaum je specielle Aufmerksamkeit geschenkt.

Zweitens aber scheint es, dass die von mehrfacher Seite geäusserte Ansicht, dass, je höher man in der Wirbelthierreihe aufsteigt, die Compensation der durch Labyrinthläsion gesetzten Ausfallserscheinungen um so rascher, vollständiger und dauerhafter sei, nicht unbegründet ist, und dass diese Compensation beim Menschen zumeist in ganz hervorragender Weise zu Stande kommt.

Wir müssen es jedenfalls als glaubwürdig hinnehmen, wenn [cit. bei Panse (70)] bei den beiden einzigen Beobachtungen von Ausstossung beider Labyrinth beim Menschen von Gruber und Max sich keinerlei Muskelschwäche zeigte. Doch dürfte darin m. E. kein absoluter Beweis gegen die Existenz eines „Ohrtonus“ beim Menschen erblickt werden. Denn es ist ja zweifelsohne etwas ganz Anderes, wenn im Thierversuche durch einen einmaligen operativen Eingriff das ganze Labyrinth oder der grösste Theil desselben zerstört oder ausser Function gesetzt wird, als wenn durch einen pathologischen Process, der unter Umständen geraume Zeit in Anspruch nimmt, das Labyrinth zerstört und allmählich nekrotisch ausgestossen wird. Ganz gewiss haben in solchen Fällen die beim Menschen in höchster Vollkommenheit arbeitenden, compensirend wirksamen Mechanismen genügend Zeit einzugreifen und den Ausfall des „Ohrtonus“ zu verschleiern.

Es muss der Wunsch nach einer künftigen genauen Beobachtung geeigneter Fälle ausgesprochen werden, und es erscheint mir eine solche, wie ich an der Hand einiger Angaben aus der Literatur beweisen zu können glaube, durchaus nicht aussichtslos.

Zunächst ist hier des allerdings schon von verschiedenen Seiten gewürdigten Verhaltens Taubstummer zu gedenken. Wie bekannt, hat zunächst Kreidl (53) den Nachweis erbracht, dass 50 % der von ihm untersuchten Taubstummen bei Rotation keinen Nystagmus zeigten, und dass gerade diejenigen Taubstummen, bei denen Drehung keine Augenbewegungen erzeugte, sich bei Balancirversuchen am unbeholfensten erwiesen. Des Weiteren betont dieser Forscher den breitspurigen, wackligen Gang vieler Taubstummer, sowie ihren „schlurfenden“ Gang.

Kreidl's Angaben fanden durch Bruck (16) Bestätigung, der jedoch im Uebrigen in Berücksichtigung der Annahme, die „Labyrinth Symptome“ seien Reiz-, nicht aber Ausfallserscheinungen, die Störungen bei Taubstummen, welche ja zumeist längst abgelaufene anatomische Processe darbieten, nicht auf die Bogengänge als Gleichgewichtsorgan zurückführen will. Diese Prämisse ist aber als seither widerlegt zu betrachten. Wir haben (mit der Mehrzahl der Forscher auf diesem Gebiete) gute Gründe für die Annahme, dass es sich bei der Majorität der Symptome um reine Ausfallserscheinungen, nicht um Reizerscheinungen handelt. Daher dürfen



auch die anatomischen Befunde bei Taubstummen und gewisse persistirende Erscheinungen bei einem Percentsatze der Taubstummen nicht in Gegensatz zu einander gebracht werden.

Sehr beachtenswerth erscheinen die Mittheilungen von William Stern (76). Dieser Autor fand, dass unter den Taubstummen, welche sich in Bezug auf Locomotion, Drehschwindel, galvanischen Schwindel, Nystagmus und Einstellung der scheinbaren Verticalen bei Rotation (vergl. diesbezüglich Kreidl [53]) abnorm verhalten, nur ein weit geringerer Procentsatz fähig ist, die Lautsprache ordentlich zu erlernen, als unter denen, welche sich in den genannten Beziehungen normal verhalten. Stern möchte annehmen, dass zwischen der Fähigkeit, die genannten Verrichtungen in normaler Weise zu vollziehen, und der Fähigkeit des articulirten Sprechens ein Zusammenhang bestehe: von allen Theorien sei die Ewald'sche Tonustheorie die einzige, welche diesem Zusammenhange gerecht wird.

Der Vollständigkeit halber sei hier der Meinung von Strehl (78) gedacht, der im Gegensatze zu Kreidl bestreitet, dass das auch von ihm bei manchen Taubstummen constatirte mangelhafte Balancirvermögen Taubstummer durch die Labyrinthkrankung bedingt sei. Er erklärt es durch erziehbliche Mängel und grössere Aengstlichkeit, den „schlurfenden“ Schritt damit, dass die Taubstummen ja ihren Schritt nicht hören.

Stenger (75) theilt Beobachtungen an Kranken mit, denen gelegentlich bei in Folge von Erkrankungen des Ohres nothwendig gewordenen Operationen ein Bogengang (zumeist ein horizontaler) lädirt worden war. Er constatirt keine Schwächung der Muskelkraft im Sinne der Ewald'schen Lehre. Eine solche kann aber m. E. nach Läsion bloss eines Bogenganges nicht erwartet und auch aus den Experimenten nicht deducirt werden. Die betreffenden Kranken zeigten jedoch einen unsicheren, breitbeinigen Gang, Umstürzen nach der kranken Seite, sowie Abweichen nach der kranken Seite beim Gehen auf einen bestimmten Punkt. Die Erscheinungen bildeten sich prompt im Verlaufe von Wochen und Monaten zurück.

Von hohem Interesse müssen die von Egger in verschiedenen Publicationen (23, 24, 25) mitgetheilten, genau beobachteten Fälle erscheinen. Der Seltenheit solcher Krankengeschichten halber seien sie in Kürze mitgetheilt.

**Fall 1.**

**Tabes mit bulbärer Localisation. Doppelseitige totale Taubheit. Patellar-Reflexe erhalten. Kein Romberg, keine Sensibilitätsstörungen. Geht gerade, auch mit geschlossenen Augen. Bei Rotation hat Pat. absolut kein Gefühl für die Drehung. Augencompensationsbewegungen fehlen. Schwäche der Beine.**

**Fall 2.**

**Wurde innerhalb zweier Monate total taub (Labyrinthitis specifica). Abgesehen von der Taubheit beklagt sich der Kranke nur über Muskelschwäche. Die Reflexe sind erhalten. Keine Sensibilitätsstörung. Allgemeiner Tremor. Beim Geradestehen mit parallelen Füßen treten Oscillationen des Kopfes mit Tremor der Beine und des Körpers auf. Augenschluss verstärkt die Symptome; der Pat. verliert das Gleichgewicht und fällt um. Stehen auf einem Beine ist unmöglich.**

**Auf dem Rotationsapparate ist Patient über alle Drehungen orientirt (er ist eher hypersensibel). Augencompensationsbewegungen sind intact. Es existirt eher ein Hypernystagmus. Auch für die Augencompensation besteht Hypersensibilität.**

**Beiden Fällen gemeinsam ist ausser der doppelseitigen absoluten Taubheit Verminderung der Muskelkraft, namentlich in den Beinen, wobei noch hinzuzufügen ist, dass es sich bei Fall 2 um einen überaus kräftigen Mann handelte, der gewohnt war, Lasten von 150 kg mehrere Stockwerke hochzutragen, und nun nicht einmal einen Sessel mit ausgestreckten Armen halten konnte. Hochsprung nicht mehr als 10—15 cm; die Beine kleben am Boden. Einknicken beim Springen aus einer Höhe von 30—40 cm. Bei beiden Fällen bestand leichte Abmagerung der Muskulatur, doch trat die hochgradige Muskelschwäche schon zu einer Zeit in Erscheinung, wo die Atrophie der Muskeln noch nicht eingetreten war.**

**Gleich bemerkenswerth ist ein dritter von Egger (25) mitgetheilter Fall von einseitiger Läsion des linken N. vestibularis. Neben starker Gehörsherabsetzung links (Mittelohr: negativer Befund) bestand Totalanästhesie der linken Kopf- und Gesichtshälfte. Ferner waren erkrankt der N. vestibularis N. VIII, die IX., X., XI. Hirnnerven linkerseits (es wurde ein Tumor an der Schädelbasis angenommen).**

**Die Muskelkraft der linken Körperhälfte war stark geschwächt. Alle Reflexe erhöht, jedoch die der linken Seite mehr als die der rechten. Starker Romberg, Stehen auf einem Beine unmöglich. Beim Vorwärts-**

marschieren schwankte Patientin immer gegen die linke (erkrankte) Seite<sup>1</sup>).

Verbindet man der Patientin die Augen, so läuft sie so stark nach links, dass daraus eine Manègebewegung entsteht. Auf dem Rotationsapparate wurden Rotationen nach rechts sofort empfunden, die linksseitigen als Ruhezustand oder auch als Bewegung erklärt, ohne dass Patientin jedoch die Richtung angeben konnte. Galvanischer Ohrenschwindel konnte nur rechts erzeugt werden.

Die Thatsache, dass in dem mitgetheilten Falle die gewöhnliche Compensation der Labyrintherscheinungen ausblieb, erklärt Egger damit, dass die sensibeln Bahnen im Bulbus in Mitleidenschaft gezogen waren.

Bonnier (14) untersuchte das Verhalten der Patellarsehnenphänomene bei Labyrinthkrankungen. Bei plötzlich einsetzenden Labyrinthausfallserscheinungen (*insuffisance labyrinthique*) fand er die Sehnenphänomene erhöht, bei acut einsetzender Labyrinthreizung ohne Ausfallserscheinungen (Ueberwiegen von Ohrensausen und Schwindel) jedoch abgeschwächt oder verschwunden. War dies nur einseitig der Fall, so war es stets auf der Seite der Erkrankung.

Eine genaue Analyse der Gangstörungen und der Motilitätsstörungen bei Labyrinthkrankungen verdanken wir Stanislaus von Stein (73). Daraus sei der von ihm so genannte *saut labyrinthique* hervorgehoben, den der genannte Autor folgendermaassen schildert: Pat. macht (mit geschlossenen Augen) vom Stand aus zunächst weitere Sprünge, deren Distanz immer mehr abnimmt, bis er endlich beim Springen auf demselben Punkte stehen bleibt. Diese Erscheinung wird von v. Stein als rasch eintretende Ermüdung aufgefasst. Manche Patienten, die mit beiden Beinen im Zickzack springen oder von der Geraden beim Springen abweichen, springen auf einem Beine geradlinig und regelmässig. Dies erklärt v. Stein damit, dass beim Springen mit beiden Beinen das eine stärker abstösst und dadurch die Deviation herbeiführt. Obwohl v. Stein eine Verminderung der motorischen Kraft nicht gelten lässt, sondern die Störungen im Allgemeinen mehr durch den

---

1) Vgl. hiermit das analoge Verhalten bei den von Stenger mitgetheilten Fällen (S. 464).

Ausfall von Coordination der Bewegungen aufzufassen geneigt ist, scheint doch mit Rücksicht auf von anderer Seite bekanntgegebene Daten auch eine Herabsetzung der motorischen Kraftentfaltung nicht ausgeschlossen zu sein. Für den „saut labyrinthique“ spricht v. Stein selbst von rascher Ermüdbarkeit; eine solche ist wohl nur schwierig und künstlich von Schwächung der Muskelkraft abzutrennen.

Wir sehen somit aus diesen, wenngleich spärlichen Daten, dass uns auch die menschliche Pathologie nicht ganz im Stiche lässt, wenn wir versuchen, den an einzelnen Thiergattungen gewonnenen Erfahrungen allgemeinere Geltung zu verschaffen. Es steht zu hoffen, dass eine genaue Beobachtung ausgewählter Krankheitsfälle, deren Zahl ja aus zum Theil bereits dargelegten Gründen keine sehr bedeutende sein kann, neue Daten den bereits vorliegenden zugesellen wird.

---

### L i t t e r a t u r.

---

- 1) Ach, Ueber die Otolithenfunction und den Labyrinthtonus. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86 S. 122—146. 1901.
- 2) Theodor Beer, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über das Hören der Thiere. Wiener klin. Wochenschr. 1896 Nr. 39 S. 866.
- 3) Theodor Beer, Vergleichend-physiologische Studien zur Statocystenfunction. I. Ueber den angeblichen Gehörsinn und das angebliche Gehörorgan der Crustaceen. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 73 S. 1—40. 1898.
- 4) Theodor Beer, Vergleichend-physiologische Studien zur Statocystenfunction. II. Versuche an Crustaceen (*Penaeus membranaceus*). Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74 S. 364—382. 1899.
- 5) Benedicenti, Recherches sur la tonicité musculaire. Archives ital. de Biol. t. 28 p. 127. 1901.
- 6) Albrecht Bethe, Ueber die Erhaltung des Gleichgewichts. Biol. Centralblatt Bd. 14 S. 95—114. 1894.
- 7) Albrecht Bethe, Ueber die Erhaltung des Gleichgewichts. Biol. Centralblatt Bd. 14 S. 563—582. 1894.
- 8) Albrecht Bethe, Das Nervensystem von *Carcinus maenas*. Arch. f. mikroskopische Anatomie Bd. 50 S. 460. 1897.
- 9) Albrecht Bethe, Das Nervensystem von *Carcinus maenas*. II. Theil. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 51 S. 382—452. 1898.

- 10) Albrecht Bethe, Die Locomotion des Haifisches (*Scyllium*) und ihre Beziehungen zu den einzelnen Gehirnthteilen und zum Labyrinth. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 76 S. 470—493. 1899.
- 11) Bickel, Ueber den Einfluss der sensiblen Nerven und der Labyrinth auf die Bewegungen der Thiere. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 67 S. 299—344. 1897.
- 12) Bickel, Untersuchungen über den Mechanismus der nervösen Bewegungs-regulation. Verlag F. Enke, Stuttgart 1903.
- 13) Biehl, Ueber die intracranielle Durchtrennung der Nervi vestibuli und deren Folgen. Sitzungsber. der kaiserl. Akademie der Wissenschaften Bd. 109 Abth. 3 S. 324. 1900.
- 14) Bonnier, Variations du Réflexe patellaire dans certaines affections labyrinthiques. Compt. rend. de la Société de Biologie t. 3 sér. 10 p. 119—121. 1896.
- 15) Boutan, Sur les effets de la section des canaux sémi-circulaires au point de vue de leur excitation et de leur paralysie. Compt. rend. de l'Acad. des Scienc. t. 134 p. 1601. 1902.
- 16) Bruck, Ueber die Beziehungen der Taubstummheit zum sog. statischen Sinn. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 59 S. 16—41. 1895.
- 17) Bunting, Ueber die Bedeutung der Otolithenorgane für die geotropischen Functionen von *Astacus fluviatilis*. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 54 S. 531 bis 537. 1893.
- 18) Clark, Ueber Gleichgewichtsphänomene in gewissen Crustaceen. Centralbl. f. Physiol. Bd. 8 S. 626. 1895.
- 19) v. Cyon, Bogengänge und Raumsinn. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.) 1897 S. 29.
- 20) Delage, Sur la fonction des canaux demi-circulaires de l'oreille interne. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences vol. 103 p. 749. 1886.
- 21) Delage, Sur une fonction nouvelle des otocystes chez les Invertébrés. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences vol. 103 p. 798. 1886.
- 22) Dreyfuss, Experimenteller Beitrag zur Lehre von den nicht-akustischen Functionen d. Ohrlabyrinths. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 81 S. 604—635 1900.
- 23) Egger, Contribution à la Physiologie et à la Physiologie pathologique du Labyrinth de l'homme. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 5. sér. vol. 10 p. 774—789, 30<sup>e</sup> année. 1898.
- 24) Egger, Dissociations fonctionnelles dans deux cas d'affection du labyrinthe. Un cas d'abolition fonctionnelle de l'organe kinétoperceuteur et un cas d'abolition fonctionnelle de l'organe statique. Compt. rend. de la Société de Biol. t. 5 sér. 10 p. 693—696. 1898.
- 25) Egger, Zur Physiologie und pathologischen Physiologie des Labyrinthes beim Menschen. Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie Jahrg. 22 S. 135 138. 1899.
- 26) Gustav Emanuel, Ueber die Wirkung der Labyrinth und des Thalamus opticus auf die Zugcurve des Frosches. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99 S. 363—384. 1903.

- 27) Engelmann, Ueber die Function der Otolithen. Zoolog. Anzeiger Jahrg. 10 S. 439. 1887.
- 28) J. Rich. Ewald, Abhängigkeit des galvanischen Schwindels vom inneren Ohr. Centralbl. f. d. med. Wissensch. Bd. 28 S. 753. 1890.
- 29) J. Rich. Ewald, Ueber motorische Störungen nach Verletzungen der Bogengänge. Centralbl. f. d. med. Wissensch. Bd. 28 S. 114. 1890.
- 30) J. Rich. Ewald, Bedeutung des Ohres für die normalen Muskelcontractionen. Centralbl. f. Physiol. Bd. 5 Nr. 1. 1892.
- 31) J. Rich. Ewald, Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des Nervus octavus. Verlag J. F. Bergmann, Wiesbaden 1892.
- 32) J. Rich. Ewald, Ueber die Wirkung des Labyrinthonus auf die Zugcurve des Muskels. Sitzungsber. des naturw.-medic. Vereins in Strassburg vom 24. November 1893. Protok. in der Deutschen medic. Wochenschr. 1894 Nr. 3.
- 33) J. Rich. Ewald, Zur Physiologie des Labyrinths. III. Mittheilung. Das Hören der labyrinthlosen Tauben. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 59 S. 258 bis 270. 1895.
- 34) J. Rich. Ewald, Zur Physiologie des Labyrinths. IV. Mittheilung. Die Beziehungen des Grosshirns zum Tonuslabyrinth. (Theilweise nach Versuchen von Ida H. Hyde.) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 60 S. 492—508. 1895.
- 35) J. Rich. Ewald, Zur Physiologie des Labyrinths. V. Mittheilung. Die Beziehungen des Tonuslabyrinths zur Todtenstarre und über die Nysten'schen Reihe. Theilweise nach einer preisgekrönten Arbeit von H. Willgerodt. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63 S. 521—541. 1896.
- 36) J. Rich. Ewald, Ueber die Beziehungen zwischen der excitablen Zone des Grosshirns und dem Ohrlabyrinth. Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. 33 Nr. 42. 1896.
- 37) J. Rich. Ewald, Ueber die Beziehungen zwischen der motorischen Hirnrinde und dem Ohrlabyrinth. 68. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Frankfurt a. M. Bericht in der Wiener klin. Wochenschr. 1896. S. 936.
- 38) Exner, Ueb. Sensomobilität. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 48 S. 592—613. 1891.
- 39) Fano et Masini, Sur les rapports fonctionnels entre l'appareil auditif et le centre respiratoire. Arch. ital. de Biol. t. 21 p. 309. 1894.
- 40) A. Fröhlich, Zur Frage der Bedeutung des Centralganglions bei Ciona intestinalis. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 95 S. 609. 1903.
- 41) A. Fröhlich, Studien über die Statocysten. II. Mittheilung. Versuche an Krebsen. Pflüger's Archiv 1904.
- 42) Gaglio, Esperienze sulla anestesia dei canali semicircolari dell' orecchio. Arch. per le scienze mediche vol. 23 no. 3 p. 41—65. 1899.
- 43) Gaglio, Esperienze sull' anestesia dell' labirinto dell' orecchio nei pesci cani (*Scyllium catulus*). Rendiconti della R. Accademia dei Lincei. Classe delle scienze fisiche, matematiche e naturali. Estratto dal vol. 11 ser. 5<sup>a</sup> fasc. 10<sup>a</sup>. Seduta del 16. Novembre 1902.

- 44) Gaglio, Expériences sur l'anesthésie du labyrinthe de l'oreille chez les chiens de mer (*Scyllium catulus*). Arch. ital. de Biol. vol. 38 [3] p. 383. 1903.
- 45) Girard, Recherches sur la fonction des canaux sémi-circulaires de l'oreille interne chez la grenouille. Arch. de Physiol. norm. et pathol. sér. 5 vol. 4 p. 353—365. 24<sup>e</sup> année. 1892.
- 46) Henri, Effets de la destruction du labyrinthe chez les serpents. Compt. rend. de la Soc. de Biol. t. 1 sér. 11 p. 94. 1899.
- 47) Hensen, Wie steht es mit der Statocysten-Hypothese? Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74 S. 22—42. 1899.
- 48) Hensen, Vortrag gegen den sechsten Sinn. Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 35 S. 161—177. 1893.
- 49) Högyes, Ueber den Nervenmechanismus der unwillkürlich associirten Augenbewegungen oder die Reflexverbindung der zwölf Augenmuskeln mit den zwölf Ampullar-Nervenenden. Orrosi Hetilap Nr. 17—29. 1880. Ref. in Jahresbericht über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie Bd. 9 Literatur, Abth. II Physiologie. 1880.
- 50) Ilyin, Das Gehörbläschen als Gleichgewichtsorgan bei den Pterotracheidae. Centralbl. f. Physiol. Bd. 13 S. 691—693. 1900.
- 51) Ilyin, Die Rolle des hydrostatischen Bläschens bei den Siphonophoren. Centralbl. f. Physiol. Bd. 14 S. 361—363. 1901.
- 52) Jendrassik, Zur Lehre vom Muskeltonus. Neurol. Centralbl. Jahrg. 15 Nr. 17 S. 781. 1896.
- 53) Kreidl, Beiträge zur Physiologie des Ohrlabyrinthes auf Grund von Versuchen an Taubstummen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 51 S. 119—150. 1892.
- 54) Kreidl, Weitere Beiträge zur Physiologie des Ohrlabyrinthes. I. Mittheilung. Versuche an Fischen. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch., math.-naturw. Classe, Bd. 101 Abth. 3 S. 469—480. 1892.
- 55) Kreidl, Weitere Beiträge zur Physiologie des Ohrlabyrinthes. II. Mittheilung. Versuche an Krebsen. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch., math.-naturw. Classe, Bd. 102 H. 1 Abth. 3 S. 149—174. 1892.
- 56) König, Étude expérimentale des canaux sémi-circulaires. Paris 1897.
- 57) Langelaan, Ueber Muskeltonus. Arch. f. (Anatom. u.) Physiol., physiol. Abtheil. 1901 S. 106—138.
- 58) Laudenbach, Zur Otolithenfrage. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 77 S. 311—320. 1899.
- 59) Lee, Ueber den Gleichgewichtssinn. Centralbl. f. Physiol. Bd. 6 Nr. 17. 1892.
- 60) Lewandowsky, Ueber den Muskeltonus, insbesondere seine Beziehung zur Grosshirnrinde. Journ. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 1 H. 1 u. 2 S. 72—80. 1902.
- 61) Loeb, Ueber Geotropismus bei Thieren. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49 S. 175. 1891.



- 62) Loeb, Ueber den Antheil des Hörnerven an den nach Gehirnverletzung auftretenden Zwangsbewegungen, Zwangslagen und associirten Stellungsänderungen der Bulbi und Extremitäten. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50 S. 66—83. 1891.
- 63) Lyon, Compensatory motions in fishes. The American Journ. of Physiol. vol. 4 p. 77. 1901.
- 64) v. Marikovsky, Beiträge zur Physiologie des Ohrlabyrinths. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 94 S. 449—454. 1903.
- 65) Matte, Experimenteller Beitrag zur Physiologie des Ohrlabyrinths. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 57 S. 437—475. 1894.
- 66) Matte, Beiträge zur experimentellen Pathologie des Ohrlabyrinthes. Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 44 S. 248—262. 1898.
- 67) Paul Mayer, Carcinologische Mittheilungen. Mittheil. d. zoolog. Station zu Neapel Bd. 2 S. 197—220.
- 68) Muskens, Muskeltonus und Sehnenphänomene. Neurol. Centralbl. Jahrg. 18 S. 1074. 1899.
- 69) Panse, Zur vergleichenden Anatomie und Physiologie des Gleichgewichts- und Gehörorgans. Klinische Vorträge aus dem Gebiete der Otologie und Pharyngo-Rhinologie, herausgeg. von Haug, Bd. 3 S. 183. 1900.
- 70) Panse, Schwindel. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1902.
- 71) Prentiss, The otocyst of Decapod Crustacea, its structure, development and functions. Bulletin of the Museum of comparative Zoology at Harvard College, Cambridge Mass. U. S. A. p. 228. 1900/01.
- 72) Stcherbak, Neue Beiträge zur Physiologie der Sehnenreflexe. (Vorläufige Mittheilung.) Neurol. Centralbl. Bd. 22 S. 196 Nr. 3. 1903.
- 73) Stanislaus v. Stein, Les desordres de l'équilibre causés par les maladies du Labyrinthe. Annales des maladies de l'oreille t. 26 Nr. 7 p. 560. 1900.
- 74) Steiner, Sur la fonction des canaux sémi-circulaires. Compt. rend. des Séances de l'acad. des sciences t. 104 p. 1116/17. 1887.
- 75) Stenger, Zur Function der Bogengänge. Arch. f. Ohrenheilkunde Bd. 50 S. 79. 1900.
- 76) L. William Stern, Taubstummensprache und Bogengangsfuction. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 60 S. 124—136. 1895.
- 77) Sternberg, Ueber die Beziehung der Sehnenreflexe zum Muskeltonus. Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch., math.-naturw. Classe Abth. 3 S. 288—291. 1891.
- 78) Strehl, Beiträge zur Physiologie des inneren Ohres. (Enthält zugleich Beobachtungen von L. Hermann, Fr. Matthias, M. Podack und P. Junius.) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61 S. 205—234. 1895.
- 79) Thomas, Du rôle de la huitième paire dans le maintien de l'équilibre pendant les mouvements passifs. Compt. rend. de la Soc. de Biol. t. 5 sér. 10 p. 594—596. 1898.
- 80) Tschirjew, Tonus quergestreifter Muskeln. Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abth.) 1879 S. 78—90.
- 81) v. Uexküll, Die Physiologie des Seeigelstachels. Zeitschr. f. Biol. 1900.



- 82) v. Uexküll, Physiologische Untersuchungen an *Eledone moschata*. Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 584—609. 1895.
- 83) Verworn, Gleichgewicht und Otolithenorgan. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50 S. 423—472. 1891.
- 84) Verworn, Tonische Reflexe. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 65 S. 63—81. 1897.
- 85) Wl a s s a c k, Die Centralorgane der statischen Functionen des Acusticus. Centralbl. f. Physiol. Bd. 6 Nr. 16 S. 457—463. 1892.
-

## Schlusswort gegen Herrn Prof. G. Martius.

Von

**K. Marbe.**

---

Gegenüber einer grossen Anzahl der schwersten Vorwürfe, welche ich gegen eine Arbeit von Martius erheben und trotz seiner Verteidigung festhalten musste, hat Martius neuerdings nur zu erwidern, ich versuche dem Wort nach Recht zu behalten, — eine Art des Streits, auf die einzugehen keine Veranlassung vorliege. Nur auf einen Punkt meiner kritischen Ausführungen kommt er noch näher zurück.

Martius hat in seiner ersten Schrift<sup>1)</sup> die Behauptung vertreten, dass ein in seiner Maximalzeit periodisch wirkender und mit absolutem Schwarz abwechselnder Reiz unter gewissen Umständen eine Empfindung erzeuge, welche sich von der dem dauernden Reiz entsprechenden gar nicht unterscheide und dann unmotivierter Weise diese Behauptung auf beliebige, also auch auf untermaximale Reize ausgedehnt. In seiner zweiten Schrift<sup>2)</sup> hat Martius seine Behauptung auf maximale und übermaximale Reize eingeschränkt. In meinen „Bemerkungen“<sup>3)</sup> habe ich diesen Widerspruch festgestellt. Neuerdings<sup>4)</sup> läugnet Martius, seinen Satz jemals auf beliebige Reize bezogen zu haben, indem er den Darlegungen der ersten Schrift jetzt eine Interpretation giebt, welche ihnen dem Wortlaut nach nicht zukommen kann.

Martius legt nämlich jetzt der Behauptung: der Eindruck unterscheidet sich von dem dauernden Reiz gar nicht, den Sinn bei: der Eindruck unterscheidet sich von dem dauernden Reiz der Art nach nicht. Dass man mit gleichem Recht auch den Satz „eine weisse Fläche unterscheidet sich von einer schwarzen gar nicht“

---

1) Beiträge zur Psychologie und Philosophie H. 3 S. 275 ff. Meine Kritik hierzu siehe dieses Archiv Bd. 97 S. 364 ff. 1903.

2) Dieses Archiv Bd. 99 S. 95 ff. 1903.

3) Dieses Archiv Bd. 100 S. 487 ff. 1903.

4) Dieses Archiv Bd. 101 S. 554 ff. 1904.

und wohl überhaupt jeden beliebigen Satz verteidigen kann, liegt auf der Hand. Die von Martius jetzt so eigentümlich interpretierte Stelle zeigt, wenn sie ihrem Wortlaut nach verstanden wird, dass ein „oder“ einer vorausgehenden, von mir diskutierten Stelle im Sinne des lateinischen „sive“ aufzufassen ist. Martius behauptet jetzt, ich hätte diese doch von mir selbst gegen ihn angeführte und von mir abgedruckte Stelle teilweise ausser Acht gelassen, und interpretiert sie ohne Zuhülfenahme der andern Stelle in einer Weise, als könne „oder“ nur gleich dem lateinischen „aut“, niemals aber gleich dem lateinischen „sive“ sein. Nicht ohne grösstes Interesse ist übrigens die Thatsache, dass Martius in seiner letzten Diskussion der die Worte „gar nicht“ enthaltenden Stelle dieselben zu sperren unterlässt, während sie in seiner ersten Schrift gesperrt sind. Eine nähere Beleuchtung dieser Thatsache ist wohl nicht nötig.

Wenn Martius endlich darauf hinweist, dass meine von ihm jetzt abgelehnte, dem Wortlaut nach aber unvermeidliche Interpretation der in Rede stehenden Darlegungen anderen Stellen seiner ersten Arbeit widerspricht, so befindet er sich in dieser Beziehung in bester Übereinstimmung mit meinen ersten gegen ihn gerichteten Ausführungen<sup>1)</sup> kann aber hieraus wohl kaum, wie er thut, eine Befugnis dazu ableiten, mir gegenüber Vorwürfe zu erheben.

Ich erachte mich demnach für berechtigt, meine Kritiken der Martius'schen Darlegungen im vollsten Umfang aufrecht zu erhalten.

---

1) Dieses Archiv Bd. 97 S. 364 f. und 367 f.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena.)

## Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen.

### I.

#### Die peristaltischen Bewegungen der Würmer und der Tonus glatter Muskeln.

Von

**W. Biedermann.**

---

(Mit 1 Textfigur.)

---

Man pflegt als peristaltische Bewegungen im engeren Sinne gewöhnlich nur die in einer bestimmten Richtung wellenförmig von Querschnitt zu Querschnitt fortschreitenden Contractionen muskulöser Hohlorgane (Magen, Darmcanal, Ureteren, Uterus) zu verstehen, deren Wände in der Regel aus glatten, längsgestreiften (nach P. Schultz) Muskelzellen gebildet sind. In Folge dessen verbindet sich mit dem Begriff auch noch eine gewisse Trägheit der Contractionswellen, die es ermöglicht, den ganzen Vorgang ohne Weiteres mit dem Auge zu verfolgen. Man sieht aber leicht, dass derartige Bewegungserscheinungen durch alle Uebergänge verbunden sind mit dem ja auch von Querschnitt zu Querschnitt erfolgenden Fortschreiten der Erregung (resp. der durch sie bedingten Contraction) in einer elementaren Muskelfaser. Zunächst kann in einem Hohlmuskel, dessen Wände, wie etwa beim Herzen, aus quergestreiften Muskelementen bestehen, die Leitungsgeschwindigkeit so gross werden, dass der Vorgang trotz seiner unzweifelhaften principiellen Uebereinstimmung mit typischen peristaltischen Bewegungen nicht mehr durch unmittelbare Beobachtung als solche zu erkennen ist. Andererseits aber können auch ganz langsam und träge fortschreitende Contractionen sowohl in Organen vorkommen, welche aus einer Vielheit muskulöser Elemente bestehen, aber flächenhaft ausgebreitet erscheinen

(Schneckenfuss, Flügel von *Aplysia*), wie schliesslich auch in einzelnen, isolirten, quergestreiften Muskelfasern (Wellenbewegungen bei Insektenmuskeln). — Es kommt dabei erfahrungsgemäss nicht darauf an, ob in einem gegebenen Falle die einzelnen Muskelemente in der Richtung ihrer Längsachsen oder, wie in der Ringmuskelschicht der Arterien oder des Darmrohres, in querer Richtung an einandergefügt sind. Nur steht in diesem letzteren Falle die Contractionsrichtung jeder einzelnen Muskelzelle rechtwinklig zur Richtungslinie der peristaltisch fortschreitenden Welle im ganzen Organ. Unter allen Umständen ergreift der Erregungsprocess nach einander, in bestimmter Richtung fortschreitend, die einzelnen Partien der erregbaren contractilen Substanz, ob diese nun auch anatomisch ein Continuum darstellt oder aus einer Vielheit im anatomischen Sinne selbstständiger Elemente (Muskelzellen) besteht. In diesem Sinne darf man daher auch durchaus dem Ausspruch von Engelmann beipflichten, dass sich der Ureter contrahirt „wie eine einzige colossale Muskelfaser“.

Immerhin wird es aber für die folgenden Untersuchungen zweckdienlich sein, wenn wir den Begriff der Peristaltik enger fassen und nur solche Bewegungen darunter verstehen, welche durch das wellenförmige Fortschreiten eines Contractionsvorganges in einem muskulösen, aus zahlreichen glatten oder quergestreiften Elementen bestehenden, hohlen oder flächenhaft ausgebreiteten Organe charakterisirt sind. Das Wesentliche liegt also, wie man leicht sieht, darin, dass im Gegensatz zur Contraction der einzelnen Muskelzelle der Erregungsvorgang hier von Zelle zu Zelle fortschreitet, so dass das Gesetz der isolirten Leitung, welches für die quergestreiften Elemente der Skelettmuskeln ebenso strenge gilt wie für die in einem Nervenstamm beisammenliegenden Fasern, anscheinend durchbrochen wird.

Bekanntlich sind aber die Anschauungen darüber, ob und inwieweit es sich in solchen Fällen wirklich um eine directe Uebertragung der Erregung von Zelle zu Zelle (Zellenleitung) handelt, oder ob Nerven dabei eine wesentliche Rolle spielen, noch vielfach getheilt. „Myogen“ oder „neurogen“, das ist seit den Untersuchungen Engelmann's am Ureter und am Herzen ganz allgemein für peristaltische Bewegungen eine principielle Frage geworden. Ich bin nun der Meinung, dass man hier ebensowenig

wie in anderen Gebieten der Physiologie einen allzu exklusiven Standpunkt wird einnehmen dürfen, und dass es ganz wohl möglich ist, dass im einen Falle die Peristaltik rein myogenen, im anderen dagegen neurogenen Ursprungs ist. Es scheint darum auch gänzlich aussichtslos, die Fragen, welche hier in Betracht kommen, durch das wenn auch noch so eingehende Studium eines einzelnen, beliebig herausgegriffenen Objectes klarstellen zu wollen. Vielmehr ist es durchaus nothwendig, peristaltische Bewegungen in möglichst verschiedenen Fällen vergleichend zu untersuchen.

Den Anfang soll im Folgenden die Besprechung der Peristaltik des aus einer äusseren Ring- und einer inneren Längsmuskelschicht bestehenden Hautmuskelschlauches höherer Würmer (Anneliden, Hirudineen, Gephyreen) bilden, der wohl als das geeignetste Object für eine vorläufige Orientirung bezeichnet werden darf. Es soll sich anreihen die Untersuchung der Peristaltik des Schneckenfusses, ferner der Verdauungscanal der Arthropoden und endlich glattmuskelige Organe von Wirbelthieren. Der grosse Vorzug der Würmer besteht vor Allem in der strengen Sonderung und Centralisirung sowie der leichten Zugänglichkeit des Nervensystemes, soweit dasselbe aus gangliösen Elementen besteht. Es wird sich mir dabei zugleich Gelegenheit bieten, auf eine Frage näher einzugehen, die für alle folgenden Erörterungen von grundsätzlicher Bedeutung ist, nämlich die Lehre vom Tonus glatter Muskel.

## I. Das peristaltische Kriechen bei *Lumbricus* und *Hirudo*.

Bekanntlich besteht das Nervensystem der höheren Würmer aus einem der ventralen Seite entlang ziehenden Strang (Bauchstrang, Bauchmark), der sich aus einzelnen segmental geordneten Knoten (Ganglien) zusammensetzt, die unter einander durch Längscommissuren verbunden sind. Dieselben bilden die Ursprungsstätten der peripheren Nerven, welche nach beiden Seiten abgehen und theils centrifugal — theils centripetal — leitende Fasern enthalten. Ueber den feineren Bau der Ganglien und die Beziehungen der Nervenfasern zu den meist unipolaren Zellen, welche in der Peripherie jedes einzelnen Knotens eine Art Rindenschicht bilden, sind wir durch zahlreiche neuere Untersuchungen in erfreulicher Weise aufgeklärt. Desgleichen darf es als eine feststehende und für uns besonders wichtige Thatsache

gelten, dass Nervennetze mit eingestreuten peripheren Ganglienzellen in oder zwischen den Muskelschichten der Körperwand vollständig fehlen (vgl. über die Einzelheiten Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystemes, 1903). Alle Bewegungserscheinungen, welche nach Exstirpation der centralen Ganglienkette am Hautmuskelschlauch eines solchen Thieres eventuell beobachtet werden, lassen sich daher mit voller Sicherheit auf Erregung der Muskeln selbst bzw. der zu ihnen hintretenden peripheren Nerven zurückführen.

Es liegen über die Abhängigkeit der Bewegungen höherer Würmer vom Nervensystem schon eine ganze Reihe, z. Th. vortrefflicher Untersuchungen vor, so dass meine eigenen, im Folgenden mitzutheilenden Beobachtungen, die sich fast ausschliesslich auf verschiedene Lumbriciden beschränken, eigentlich nur als ergänzende anzusehen sind.

Die normalen Bewegungen eines solchen Wurmes sind, wie man sofort sieht, im obigen Sinne als typisch peristaltische zu bezeichnen. Beobachtet man einen Regenwurm, der auf einer Unterlage von feuchtem Fliesspapier kriecht, so erkennt man leicht, dass diese Fortbewegung durch eine abwechselnde peristaltische Contraction der äusseren Ring- und hierauf der inneren Längsmuskellage bewirkt wird, die in der Regel am vorderen (Kopf-)Ende des Thieres beginnt und nach rückwärts vorschreitet. Ich will diese Art der Bewegung als eine rechtläufig peristaltische bezeichnen. Man sieht, wie das Vorderende des Wurmes sich verdünnt und sich gleichzeitig unter entsprechender Längenzunahme streckt und vorschiebt. Dabei werden natürlich die einzelnen Segmente der Reihe nach zunächst schmaler und höher. Unmittelbar anschliessend erfolgt dann Contraction der Längsmuskeln, während die Ringmuskulatur offenbar erschlafft. Dadurch verdickt und verkürzt sich das Vorderende, und es werden auf diese Weise die weiter nach hinten folgenden Körperabschnitte in der Richtung der Bewegung nach vorn gezogen. Dabei spielen, worauf besonders J. Loeb aufmerksam gemacht hat, die kurzen Seitenborsten eine wichtige Rolle, insofern sie wie Extremitäten wirken, die dem Thiere einen Halt im Boden gewähren. „Die Borsten sind nach hinten gerichtet und gestatten in Folge des Widerstandes des Bodens nur eine Verschiebung des Thieres nach vorn. So wird der Kopf vorgeschoben. Sobald das Maximum der Verlängerung erreicht ist, contrahiren sich die

Längsmuskeln, und das Thier verkürzt sich. Da aber die Borsten nach hinten gerichtet sind, so kann die Verkürzung nur so zu Stande kommen, dass sich das hintere Ende dem Kopfe nähert, aber nicht umgekehrt“ (J. Loeb).

Schon vor langen Jahren hat S. Exner in seiner Abhandlung „über lumenerweiternde Muskeln“ theoretisch und durch Versuche den fast selbstverständlichen Satz eingehend begründet, „dass in einem frei beweglichen Rohre, welches als integrierenden Bestandtheil seiner Wandung Längsmuskeln und Ringmuskeln enthält, die Contraction der ersteren Verkürzung des Rohres und Erweiterung seines Lumens, die Contraction der letzteren Verlängerung des Rohres und Verengerung seines Lumens hervorrufen müssen“.

In der That dürfte es kaum ein geeigneteres Beispiel geben, an welchen sich diese Verhältnisse so unmittelbar und überzeugend dem Auge darbieten wie die Peristaltik des Regenwurmes. Wenn man damit die Schwierigkeiten vergleicht, welche sich, wie Exner selbst in einer späteren Arbeit gezeigt hat, einer entsprechenden Feststellung bei dem in Bezug auf die Anordnung der Muskelemente so ähnlich gebauten Wirbelthierdarm entgegenstellen, so zeigt sich so recht, wie sehr es bei einer physiologischen Untersuchung in jedem einzelnen Falle auf die Wahl des geeignetsten Objectes ankommt, und welche Vorzüge der vergleichenden Methode zukommen.

Ich möchte gleich hier auf die Nothwendigkeit hinweisen, dass in einem Falle wie dem vorliegenden, wo die Wandung eines Rohres aus zwei mit einander fest verbundenen Muskelschichten besteht, deren Elemente sich rechtwinklig überkreuzen, und die sich nach einander contrahiren, bei beginnender Verkürzung der Längsmuskeln die Ringmuskeln erschlaffen und umgekehrt. Hier, wie in vielen anderen Fällen, auch bei hoch entwickelten Thieren, erscheint es zweckmässig, wenn einander entgegenwirkende Muskelsysteme (Agonisten und Antagonisten) sich in ihrer Thätigkeit gegenseitig möglichst wenig beeinträchtigen. Wir werden später Thatsachen kennen lernen, welche den Beweis für die wirkliche Existenz derartiger Innervationsverhältnisse auch im vorliegenden Falle liefern. Wenn man mit Friedländer die von Segment zu Segment fortschreitende Contraction der Ringmuskulatur als Verdünnungswelle bezeichnet, so darf man sagen, dass ihr eine Verdickungs-



welle, durch Contraction der Längsmuskeln bedingt, auf dem Fusse folgt. Selbst bei verhältnissmässig hoher Aussentemperatur ( $20^{\circ}$  C.) erfolgt das peristaltische Fortschreiten der beiden Wellen so langsam, dass man es immer mit blossen Auge ganz bequem verfolgen kann. Doch unterliegt die Leitungsgeschwindigkeit unter verschiedenen Bedingungen Schwankungen innerhalb sehr weiter Grenzen und kann beispielsweise durch Beunruhigung des Thieres enorm vergrössert, durch Abkühlen mit Schnee oder Eis dagegen ebenso stark verzögert werden. Auch durch lähmende Mittel (Alkohol, Aether u. s. w.) lässt sich, wie wir sehen werden, eine sehr bedeutende Verlangsamung der Peristaltik vor deren völligem Erlöschen herbeiführen.

Es wurde schon erwähnt, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen die Peristaltik immer eine rechtläufige, d. h. von vorn nach hinten gerichtet, ist. Man kann aber sehr leicht zeigen, dass in ganz gleicher Weise auch in antiperistaltischer Richtung (gegenläufig) von hinten nach vorn Contractionswellen verlaufen können. Man sieht dies schon an normalen, unversehrten Thieren in Fällen, wo das Vorder-(Kopf-)Ende starken Reizen ausgesetzt wird. Besonders energisches Rückwärtskriechen tritt aber immer sofort nach dem Abschneiden des Kopfes ein, freilich macht sich aber auch dann schon nach kurzer Zeit wieder die Neigung des verstümmelten Wurmes geltend, vorwärts zu kriechen. Unter allen Umständen ist die rechtläufige Peristaltik die Regel, Antiperistaltik die Ausnahme. Dies prägt sich u. A. auch darin aus, dass die Contractionswellen rückläufig oft nicht den ganzen Wurmkörper durchlaufen, sondern mit raschem Decrement früher oder später in der Continuität erlöschen. Dies kann zwar auch geschehen, wenn die peristaltischen Wellen von vorn ausgehen, doch ist es dann die Regel, dass die ganze zur Verfügung stehende Strecke des Wurmkörpers nach und nach in den Bewegungsvorgang mit einbezogen wird.

Wie es scheint, kann jedes beliebige Segment (Ganglion) Ausgangspunkt einer normalen Peri- oder Antiperistaltik sein oder werden, wenngleich normaler Weise die Erregung vom Gehirn (Oberschlundganglion) ausgeht. Wie Contractionswellen unterwegs erlöschen, so können sie auch irgendwo in der Continuität beginnen. Der Wurmkörper führt nicht immer nur als Ganzes Bewegungen aus, sondern er kann theilweise ruhen, theilweise bewegt sein. Beobachtet man einen Regenwurm beim Einbohren in feuchte Erde, so sieht man sofort ein, wie zweckmässig jene abwechselnde Thätig-

keit der Ring- und Längsmuskulatur für das Durchzwängen durch Lücken und Spalten des Erdbodens sein muss, und wie es dem Wurm auf diese Weise möglich wird, in kürzester Zeit im lockeren Erdreich zu verschwinden und sich in demselben mit verhältnissmässig grosser Geschwindigkeit vorwärts zu bewegen. Jeder, der es versucht, eine Anzahl Regenwürmer in der geschlossenen Hand zu tragen, wird auch bald bemerken, wie leicht und geschickt die Thiere zwischen den Fingern durchschlüpfen, indem sie sich durch die schmalen Spalträume zwängen. In schwerem, fettem Boden bohren sich die Würmer durch ihre peristaltischen Bewegungen bleibende Canäle, welche, wie es scheint, dann längere Zeit bewohnt werden, und in die sich die Thiere bei Beunruhigung zum Schutze zurückziehen.

Es ist sehr bemerkenswerth, dass sich Regenwürmer zwar immer rasch in feuchte Erde, nicht aber in mit Wasser reichlich benetzten Sand (Streusand, Seesand) einbohren.

Bringt man dagegen einen Wurm in ein mit nassem Sand gefülltes Gefäss, auf dessen Oberfläche nur an einer einzigen Stelle ein kleiner Erdklumpen liegt, so verlässt ihn das Thier nicht wieder, sobald es ihn einmal erreicht hat. Es scheint daher, dass eher chemische als mechanische Einflüsse (Reize) als veranlassende Ursache des Einbohrens in Betracht kommen. Hiermit stimmt auch eine Beobachtung, welche Loeb an *Lumbricus foetidus* machte. Dieser Wurm lebt in der faulen Spreu und dem Dünger von Ställen. Es liess sich nun feststellen, „dass, wenn in einem Kasten die Hälfte des Bodens mit weissem feuchtem Fliesspapier und die andere Hälfte mit einer dünnen Lage von faulem Stroh bedeckt war, die normalen Würmer, die auf das Fliesspapier gelegt waren, alsbald sich alle auf dem Dünger sammelten. . . . sobald sie bei ihren Progressivbewegungen in Berührung mit dem Dünger kamen, krochen sie auf denselben, und wenn sie einmal auf ihm waren, verliessen sie ihn nicht mehr.“ So verhielten sich aber nicht nur normale, sondern auch solche Würmer, welche kein Gehirn mehr besaßen (abgeschnittene Hinterstücke). Es liegt nahe, mit Loeb anzunehmen, „dass die chemische Natur gewisser, im Dünger enthaltener Substanzen die Thiere festhält, dass sie, mit anderen Worten, für diese Substanzen positiv chemotropisch sind“.

Beobachtet man Würmer längere Zeit nach Abtrennung der Gehirnganglien (Abschneiden des Vorderendes), so fällt vor Allem

auf, dass sich derart verstümmelte Thiere nicht wieder von selbst eingraben, sondern ruhig auf der Oberfläche liegen bleiben. Dabei findet man sie oft in auffälligster Weise schlaff (Tonus frei) dem feuchten Grunde anliegend. Der normaler Weise cylindrische Wurmkörper erscheint gewissermaassen collabirt, plattgedrückt, so dass der Querschnitt flach elliptisch sein würde. Reizt man dann den Hautmuskelschlauch mit der Spitze einer Nadel an einer möglichst begrenzten Stelle, so ist das Ergebniss je nach der Stärke des Reizes ein sehr verschiedenes. Oft genügt, namentlich bei ausgeruhten Thieren, schon eine ganz schwache Berührung irgend einer beliebigen Stelle der Körperoberfläche, um ein plötzliches heftiges Zusammenzucken fast des ganzen Wurmkörpers hervorzurufen, worauf entweder peristaltische Kriechbewegungen oder wieder Ruhe eintritt. Es war dieses Zucken auch schon Friedländer aufgefallen, und er bezieht es ganz richtig auf eine durch Nerven vermittelte, sich äusserst rasch ausbreitende Contraction der Längsmuskeln. Eine ganz analoge Bewegung führt der unversehrte Wurm aus, wenn er, mit dem Vorderende aus dem Erdboden hervortretend, von einem plötzlichen mechanischen oder Lichtreiz getroffen, sich blitzschnell in seine Röhre zurückzieht. Es kann nicht bezweifelt werden, dass auch in diesem Falle die Erregung die einzelnen Segmente zeitlich nach einander ergreift, und dass daher auch die durch sie vermittelte Contraction des Hautmuskelschlaches so zu sagen als Welle sich fortpflanzt. Der Unterschied in der Fortpflanzungsgeschwindigkeit einer solchen Welle und der gewöhnlichen, das Kriechen vermittelnden peristaltischen Wellen ist aber so gross, dass der Ausdruck „Zuckung“ in jenem Falle vollauf berechtigt erscheint. Wie bei einem direct oder indirect gereizten quergestreiften Muskel das Fortschreiten der Contractionswelle mit blossem Auge nicht mehr zu verfolgen ist, ganz so verhält es sich auch in unserem Falle, obschon es sich hier um glatte, an einander gereihte Muskelzellen handelt.

Die Thatsache ist darum von Interesse, weil sie zeigt, dass solche im Allgemeinen als träge reagirend bekannte Muskeln je nach der veranlassenden Ursache bald träge, „wurmformige“, bald blitzschnelle, „zuckende“ Bewegungen auszuführen vermögen (quergestreifte Insectenmuskeln, Rollett).

Die Circulationsstörungen, welche unzweifelhaft mit dem Abschneiden des Vorderendes verbunden sind, bedingen es, dass derart

verstümmelte Exemplare nach einigen Tagen weniger erregbar werden, was sich u. A. in trägerem Contractionsverlauf bei geeigneter Reizung äussert.

Gerade solche Würmer eignen sich aber besonders gut, um überhaupt die Wirkung künstlicher Reizung zu studiren, da sie ungereizt kaum Kriechbewegungen ausführen. Zuckungen, wie sie vorher beschrieben wurden, treten zwar gelegentlich noch ein, aber nur bei verhältnissmässig starken mechanischen Einwirkungen. Dagegen kann man mit grösster Regelmässigkeit peristaltische Bewegungen (Kriechen) auslösen, wenn man das Vorder- oder Hinterende des auf einer Unterlage von feuchtem Fliesspapier liegenden Wurmkörpers mittelst Fäden, welche als Handhabe hier durchgezogen wurden, vorsichtig dehnt. Innerhalb der gedehnten Strecke beginnt eine Contraction der Ringmuskulatur, welche nach rückwärts fortschreitet, und der sich wie gewöhnlich sofort eine Zusammenziehung der Längsmuskeln anschliesst. Durch abwechselndes Ziehen an dem einen oder anderen Faden kann man daher den Wurm zwingen, in der Richtung des Zuges vorwärts zu kriechen, wobei es sich natürlich im einen Falle um rechtläufig peristaltische, im anderen um anti-peristaltische Contractionswellen handelt.

Schon Friedländer hat auf die für die normale Locomotion des Wurmes wichtige Thatsache aufmerksam gemacht, „dass jede passive Verdünnung von hinlänglicher Stärke eine active Verdickung auslöst: zieht man an dem Vorderende des Wurmes, so tritt regelmässig eine active Contraction ein“. Er hat nur übersehen, dass unter allen Umständen der passiven, durch Zug bewirkten Verdünnung zunächst eine noch weitergehende active Contraction der Ringmuskeln folgt, der sich dann erst die Contraction der Längsmuskeln anschliesst. Auch durch thermische Reizung (Annähern eines erhitzten Glasstabes) gelingt es Peristaltik auszulösen, die dann aber in der Regel nicht an der direct gereizten Stelle beginnt, sondern mehr oder weniger davon entfernt; auch chemische Reize erweisen sich als sehr wirksam.

Sehr bemerkenswerth ist der Umstand, dass bei möglichst begrenzter mechanischer Reizung (Berühren mit einer Nadelspitze) trotz der oberflächlichen Lage der Ringmuskelschichte immer zunächst eine Verdickung und Verkürzung der betreffenden Segmente, d. h. also eine begrenzte

(reflectorische) Contraction der Längsmuskeln erfolgt.

Bei dem vorstehend erwähnten Versuch, wobei durch Ziehen an einem Faden das eine oder andere Wurmende mässig gedehnt und dadurch Peristaltik ausgelöst wird, liegt die Frage nahe, ob hier als veranlassende Ursache der Bewegung in der That nur die Dehnung des Hautmuskelschlauches oder des Bauchstranges und nicht vielmehr das gleitende Hinstreifen auf der rauhen feuchten Unterlage gelten darf. Es lässt sich nun leicht zeigen, dass die gleiche regelmässige Peristaltik auch dann hervortritt, wenn man ein solches Wurmpräparat mittelst des Fadens frei in der Luft aufhängt. Befindet sich das Kopfende oben, das Hinterende unten, so wirkt lediglich die Schwere des Wurmkörpers dehnend, und es entwickelt sich sehr bald eine rechtläufige Peristaltik nach dem Schwanzende hin, die oft einen ganz regelmässigen Rhythmus innehält. In der Nähe des Kopfendes beginnt dann die Contraction der Ringmuskeln (Zusammenschnürung und Verlängerung der betreffenden Segmente), die sich nun peristaltisch nach hinten fortsetzt (Verdünnungswelle) während die Contraction der Längsmuskeln wenig später folgt. Wenn, wie es bisweilen vorkommt, die Verdünnungswelle den ganzen Wurmkörper durchlaufen hat, ehe oben die Verdickungswelle beginnt, so ist die Längenzunahme eine ausserordentlich beträchtliche. Meist hat sich aber die Contraction der Ringmuskeln kaum auf die Hälfte des Wurmkörpers erstreckt, wenn oben die der Längsmuskeln anfängt. Hängt man den Wurm verkehrt auf, so erfolgen häufig nicht minder regelmässige antiperistaltische, d. h. nach dem Kopfende hin gerichtete Bewegungen.

In beiden Fällen brauchen aber erfahrungsgemäss die Contractionswellen durchaus nicht immer vom oberen Wurmende auszugehen. Es kann vorkommen, dass bei verkehrter Lage des Wurmes sich dennoch eine rechtläufige, vom unten hängenden Kopfende ausgehende Peristaltik entwickelt, während oben Ruhe herrscht. Ich habe ferner auch Fälle beobachtet, wo an dem in richtiger Lage (Kopfende oben) vertical freihängenden Wurmkörper die Contractionswellen von einem Punkte in der Continuität, und zwar nahe der Mitte oder noch weiter hinten, ausgingen, so dass sich die (rechtläufige) Peristaltik auf die untere Hälfte des Wurmes beschränkte, während die obere sich völlig ruhig verhielt. Nur sehr selten kommt

es vor, dass sich so zu sagen zwei Erregungscentren bilden, von denen Contractionswellen gleichzeitig nach entgegengesetzten Richtungen ausgehen, d. h. nach den beiden Enden hin. Es scheinen alle derartigen Verschiedenheiten damit zusammenzuhängen, ob der normale „Tonus“ der Muskeln längs des ganzen Wurmkörpers gleichmässig oder ungleichmässig vertheilt ist.

Unter allen Umständen geht aus den beschriebenen Versuchen das Eine mit Sicherheit hervor, dass auch unabhängig von irgend welchen Berührungsreizen lediglich in Folge der durch die Schwere des Wurmkörpers bewirkten Dehnung desselben bzw. einzelner Segmentgruppen peristaltische (resp. antiperistaltische) Bewegungen ausgelöst werden.

Ganz ausserordentlich beschleunigt wird der Rhythmus dieser Erregungswellen durch Wärme. Steckt man den oberen oder unteren Faden eines in der angegebenen Weise hergestellten Präparates an der Unterseite eines Korkes fest, der ein hinreichend langes Glasgefäss verschliesst und zugleich ein Thermometer trägt, welches in's Innere hereinragt, so lässt sich durch Einsetzen in ein Wasserbad die Temperatur im Innenraum leicht und beliebig verändern. Um Vertrocknung zu verhüten, wird auf den Boden der Flasche, in deren Raum der Wurm herabhängt, etwas Wasser gegossen. Man sieht dann, dass die Raschheit, mit welcher die peristaltischen Contractionswellen auf einander folgen, immer zunimmt und schliesslich bei etwa 30 ° C. ein Maximum erreicht. Dabei wächst natürlich auch die Fortpflanzungsgeschwindigkeit sehr beträchtlich. Bei etwa 35 ° C. hört aber die Peristaltik fast plötzlich ganz auf, und der Wurmkörper bleibt in maximaler Dehnung ruhig hängen, er ist allem Anschein nach völlig tonuslos, erschlafft. Bei Wiederabkühlung beginnt aber sehr bald wieder das zierliche Spiel der peristaltischen Contraktionen.

Fast unwillkürlich erinnert man sich dabei an die rhythmischen, ebenfalls durch den Reiz mechanischer Spannung (Dehnung oder intracardialen Druck) bewirkten Pulsationen des Schneckenherzens, eine Analogie, die um so bedeutungsvoller erscheint, als es sich ja auch hier allem Anschein nach um eine — nur viel schneller verlaufende — peristaltische Contractionswelle handelt, die in einer bestimmten Richtung fortschreitet.

Viel Mühe habe ich mir gegeben, eine graphische Verzeichnung



der rhythmischen Peristaltik eines frei aufgehängten Wurmpräparates zu ermöglichen, die anscheinend so leicht gelingen müsste. Gleichwohl bin ich nicht zum Ziele gelangt, da jede Mehrbelastung, als der Schwere des Körpers entspricht, die Bewegungen beeinträchtigt und oft ganz unterdrückt.

Ganz dem gleichen Bewegungsmodus, wie er dem Kriechen des Regenwurmes zu Grunde liegt, begegnen wir auch wieder bei dem Blutegel, nur modificirt durch das Vorhandensein der beiden Saugnapfe, mittelst deren er sich beim Kriechen abwechselnd an der Unterlage befestigt. Ist dies mit dem Hinterende geschehen, welches unter starker Contraction der Längsmuskeln und Verkürzung des Wurmkörpers in der Regel dicht hinter dem vorderen Saugnapfe angesetzt wird, so lässt dieser letztere los, und nun pflanzt sich unter bedeutender Verlängerung und Verschmälerung des Vorderendes eine „Verdünnungswelle“, d. h. eine die einzelnen Segmente nach einander ergreifende Contraction der Ringmuskeln, nach hinten fort, wobei sich der Wurm oft ganz erstaunlich lang ausstreckt. Wie bei *Lumbricus* schliesst sich sehr bald, meist ehe noch die Verdünnungswelle den ganzen Wurm durchlaufen hat, und sobald der vordere Saugnapf festsitzt, eine von hier ausgehende peristaltische Contraction der Längsmuskeln (Verdickungswelle) an, durch welche unter starker Verkürzung und Verdickung des Wurmes das inzwischen freigewordene Hinterende des Thieres nach vorn gezogen wird.

Bindet man einen Egel beiderseits unterhalb der Saugnapfe an Fäden fest, so lässt sich nach 1—2 Tagen der schon vom Regenwurm beschriebene Versuch mit gleichem Erfolg leicht wiederholen. Uebt man nämlich mittelst des Fadens am Vorderende einen mässigen Zug aus, während man das Hinterende zunächst fixirt hält, so beginnt in der Regel sofort eine negative peristaltische (Verdünnungs-)Welle sich von vorn nach hinten fortzupflanzen, der sehr bald die Verdickungswelle durch Contraction der Längsmuskeln folgt. Also auch hier wirkt Dehnung (reflectorisch) erregend zunächst auf die Ringmuskulatur. Im Allgemeinen ist aber der Egel ein viel weniger geeignetes Untersuchungsobject als der Regenwurm, was sich u. A. auch darin ausprägt, dass am frei hängenden, nur durch sein Gewicht belasteten Wurm Peristaltik sich kaum je entwickelt. Dagegen sieht man dann bisweilen Schwimmbewegungen (Wellenbewegungen) durch abwechselnde Contraction der Längsmuskeln beider Seiten (dorsal und ventral).

## II. Die Leitung der der Peristaltik zu Grunde liegenden Erregungsimpulse.

Die nächstliegende Frage, um die es sich nun handelt, ist offenbar die, welche Rolle bei der Fortpflanzung der peristaltischen Contractionswellen das centrale Nervensystem (d. h. der Bauchstrang mit seinen Ganglien) spielt und welche eine etwaige directe Muskelleitung im Sinne von Engelm ann. Unterbricht man jede Möglichkeit einer irgendwie vermittelten Leitung überhaupt dadurch, dass man an einem sonst unversehrten Wurm eine Stelle etwa in der Mitte oder an der Grenze des ersten Drittels durch wiederholtes Berühren mit einem in kochendem Wasser erhitzten Glasstab völlig abtödtet, so zeigt das Thier nach Ablauf der ersten Reizungssymptome ein auf den ersten Blick sehr überraschendes Verhalten. Auf einer Unterlage von feuchtem Fliesspapier erfolgen nämlich anscheinend ganz normale Kriechbewegungen, wobei eine vollkommene Coordination der beiden durch die abgetödtete Strecke getrennten Hälften fortbesteht. Beginnt vorn eine peristaltische Verdünnungswelle durch Zusammenziehung der Ringmuskeln, so setzt sie sich ohne Aufenthalt auf den hinteren Abschnitt fort, wie auch die ihr unmittelbar folgende Verdickungswelle. Der ganze Wurm bewegt sich also nach vorwärts, wie im normalen Zustande. Dies geschieht mit solcher Exactheit, dass man trotz ausgiebiger Zerstörung immer wieder im Zweifel bleibt, ob nicht doch noch eine physiologische Leitung etwa durch den Bauchstrang vermittelt wird.

Ganz radical ist s. Z. schon Friedländer vorgegangen, indem er einen Regenwurm in der Mitte durchschnitt und die beiden Stücke dann so zusammennähte, dass beide durch ein etwa 1 cm langes Fadenstück verbunden waren. „In dem Augenblicke, wo die Contractionswelle des vorderen Theiles am Hinterende desselben angelangt ist, entsteht ein Zug, welcher auf den Faden und somit auf das daran befestigte Vorderende des hinteren Theiles wirkt. Als bald beginnt dort eine Contraction, die sich nun ganz normal bis zum Hinterende fortsetzt.“

Die Lösung des Räthsels ergibt sich nun einfach aus dem schon erwähnten Umstande, dass jede, selbst nur geringfügige Dehnung des Hautmuskelschlauches unter sonst günstigen Bedingungen sofort eine peristaltisch (resp. antiperistaltisch) fortschreitende Contraction



der Ringmuskeln in den gedehnten Segmenten auslöst, der sich wie auch sonst Contraction der Längsmuskeln sofort anschliesst.

Dies ist nun, wie ohne Weiteres ersichtlich wird, beim Kriechen eines in der angegebenen Weise verstümmelten Thieres auf einer festen, rauhen Unterlage unter allen Umständen der Fall, und es wird, wie man leicht sieht, auf diese Weise bewirkt, dass die Coordination zwischen den beiden, durch eine völlig unerregbare todte Partie getrennten Theilen des Wurmkörpers fortbesteht. Es hängt das aber ganz von den Umständen ab, unter welchen man im gegebenen Falle beobachtet.

Hängt man den Wurm, statt ihn kriechen zu lassen, mittelst eines vorn durchgezogenen Fadens frei in der Luft auf, so kann sich natürlich die Gestaltveränderung der einen Hälfte auf die andere nicht mehr unmittelbar übertragen, und dann hört auch sofort die Coordination beider Abschnitte auf. Es kann so geschehen, dass sich beispielsweise in der Kopfhälfte eine Antiperistaltik, im hinteren Abschnitt dagegen eine rechtläufige Peristaltik entwickelt, so dass bei der Contraction der Längsmuskeln die Segmente von den Seiten her gegen die abgetödtete Strecke hingezogen werden. Oder aber es ist der Rhythmus der normalen Peristaltik ein ganz verschiedener in beiden Hälften, oder endlich es bleibt die eine Hälfte ganz ruhig, während die andere in lebhafter Peristaltik begriffen ist. Niemals sieht man aber unter diesen Umständen, wie beim kriechenden Wurm, eine Contractionswelle die verletzte Stelle überschreiten.

Hat man sich erst durch Untersuchung der Bewegungen eines Wurmes, der durch eine völlig abgetödtete Strecke (von etwa 1 cm Länge) in zwei Hälften getheilt wurde, über scheinbare und wirkliche, durch physiologische Leitung vermittelte Coordination der Theilstücke genügend orientirt, so kann man — aber auch nur dann — der weiteren Frage näher treten, wie sich ein Wurm verhält, bei dem bloss der Hautmuskelschlauch mit Schonung des Bauchstranges in der Continuität streckenweise abgetödtet wurde. Es würde sich, wenn eine solche Operation wirklich exact durchführbar wäre, dann unmittelbar die functionelle Bedeutung der centralen Ganglienketten für die Fortleitung und Uebertragung der die Peristaltik vermittelnden Erregungsimpulse ergeben und damit auch die Möglichkeit der Entscheidung, ob und in welchem Maasse eine rein muskulär vermittelte Leitung (Zellenleitung) im Sinne von Engelman bei diesen Vorgängen betheiligt ist.

Die Schwierigkeiten eines solchen Versuches sind recht erhebliche, und ich wage kaum zu behaupten, dass es mir gelungen ist, sie wirklich völlig zu überwinden. Schon Krukenberg hat es am Blutegel versucht, bloss die Muskeln mit Schonung des Nervensystems (des Bauchstranges) local durch Chloroform oder Aether zu lähmen, in der Voraussetzung, dass, wenn dies gelänge, „sich die vergifteten Segmente, ohne die Einheit irgendwie zu stören, als unbeweglicher Cylinder zwischen die harmonisch arbeitenden Enden des Thieres schieben und die Rythmik der Contractionen nur unterbrechen, nicht in beiden Theilen unabhängig von einander gestalten müssten“.

Krukenberg ging bei seinen Versuchen allerdings von einer sehr wenig wahrscheinlichen Voraussetzung aus, indem er annahm, dass die genannten anästhetisch wirkenden Substanzen die Muskeln eher als die nervösen Apparate lähmen.

Alle bis dahin gemachten Erfahrungen an Wirbelthieren hatten übereinstimmend zu dem Resultate geführt, dass die Wirkung der Anaesthetica sich immer zuerst am Centralnervensystem geltend macht, und dass die Muskeln nur bei ganz directer Application, sei es in Form von Lösungen oder von Dämpfen, schliesslich auch beeinflusst werden. Nun sollte es sich bei den Wirbellosen gerade umgekehrt verhalten, „denn es lässt sich auf das Ueberzeugendste darthun, dass bei keinem Wirbellosen eine Wirkung dieser Stoffe auf das centrale Nervensystem nachweisbar ist, weil die Muskeln längst gelähmt sind, bevor sich eine Wirkung auf nervöse Apparate bemerklich macht“ (Krukenberg, Boll. d. Soc. adriac vol. V p. 12). Krukenberg bediente sich bei seinen Versuchen des Blutegels, theilte den Körper des Wurmes durch zwei Ligaturen, die so angelegt wurden, dass sie zwar die Blutcirculation, die Leitungsfähigkeit des Bauchstranges aber nicht beeinträchtigten in drei Abschnitte, von denen dann der mittlere durch Eintauchen in mit Aether oder Chloroform gesättigtes Wasser local anästhesirt werden sollte. Nach 15–25 Minuten „machte sich die Chloroformwirkung am Mittelstücke hinreichend bemerkbar und waren die Muskeln desselben starr und unerregbar geworden“. Gleichwohl bestand noch Coordination zwischen den vorderen und hinteren normal gebliebenen Leibesabschnitten, woraus auf die Integrität der nervösen Verbindung, also der centralen Ganglienkette, geschlossen wird. Gegen die Berechtigung dieser

Schlussfolgerung sind bald darauf von A. Guillebeau und B. Luchsinger Einwände erhoben worden, wie mir scheint, mit Unrecht, wenn auch freilich der Krukenberg'sche Versuch nicht das beweist, was er eigentlich beweisen sollte, nämlich die grössere oder vielmehr alleinige Empfindlichkeit der Muskeln wirbelloser Thiere gegen die Anaesthetica und die Immunität der Centralorgane. Aus Krukenberg's eigener Beschreibung geht hervor und lässt sich leicht experimentell feststellen, dass bei seiner Methodik die Elemente des Hautmuskelschlauches nicht sowohl gelähmt als vielmehr abgetödtet, „starr“ gemacht wurden, und zwar früher, bevor noch die angewendeten, in Wasser gelösten Substanzen bis zu dem im Innern gelegenen Bauchstrang vorgedrungen waren. Es ergibt sich das aus Krukenberg's Bemerkung, dass das Kriechen eines so vorbehandelten Egels „das eines normalen Thieres war, welchem ein Gürtel aus unnachgiebiger Masse die Körpermitte comprimirt, dessen Vorder- und Hinterende aber als einheitliches Ganzes, als physiolog. Individuum functioniren. Keine Anästhesie, keine centrale Wirkung ist bemerkbar; die Muskeln nur sind starr und unerregbar und bleiben es immer oder wenigstens einige Zeit“ (l. c. p. 88). Man weiss, wie empfindlich quergestreifte Muskeln gegen Chloroformlösungen sind, und dass es kaum ein geeigneteres Mittel gibt, um rasche Starre herbeizuführen, als Durchspülung mit solchen. Es kann daher auch nicht verwundern, wenn die oberflächlich gelegenen Muskelschichten des Wurmkörpers sich unter den erwähnten Umständen ganz ähnlich verhalten. Dass dabei Leitungsvermögen und Erregbarkeit des Bauchstranges zunächst erhalten bleiben, kann füglich bei der Lage der Theile nicht verwundern. Hätte Krukenberg statt seiner recht unbequemen Abschnürungsversuche nur einmal einen Blutegel oder, noch besser, Regenwurm ganz unversehrt in eine verdünnte Alkoholösung (4—5 %) gebracht, deren schädigende Wirkung im Gegensatz zu gesättigtem Aether oder Chloroformwasser gar nicht in Betracht kommt, so hätte es ihm nicht entgehen können, dass in völliger Uebereinstimmung mit der Narkose der Wirbelthiere auch hier zunächst das Centralorgan und sehr viel später erst die Muskeln gelähmt werden.

Darauf hat M. Fürst in einer unter meiner Leitung ausgeführten Arbeit über die glatten Muskeln der Würmer schon vor langer Zeit aufmerksam gemacht. Für den beabsichtigten Zweck erwies sich

eine 5—7 %ige Lösung von Alkohol in Wasser als am besten geeignet. In einer solchen Lösung erscheint der Wurm nach 5—6 Stunden schlaff und bewegungslos. Dagegen führt dann noch jede directe mechanische oder elektrische Reizung des Hautmuskelschlauches am Regenwurm sowohl wie am Blutegel zu einer sehr kräftigen Contraction der Muskeln an der betreffenden Stelle. Für die Zwecke aber, welche ich jetzt hier verfolgte, war gerade der falsche, von Krukenberg eingeschlagene Weg der richtige. Ich benutzte aber nicht den Blutegel, sondern den Regenwurm, der mir ein viel geeigneteres Object zu sein schien. Auch die Methodik Krukenberg's erwies sich bei Wiederholung der Versuche als ganz unzweckmässig. Unter allen Umständen ist eine vorgängige Narkose mit verdünntem Alkohol vortheilhaft, indem so die lästigen Abwehrbewegungen des Wurmes verhindert werden. Man kann dann in aller Ruhe diejenige Strecke, innerhalb deren man die Muskeln abzutöden beabsichtigt, in die betreffende Flüssigkeit tauchen. Ich benützte zu diesem Zweck mit Vortheil nicht zu verdünnte Salpetersäure oder auch reines Chloroform.

In der Regel genügen wenige Secunden, um wenigstens die oberflächlichen Ringmuskeln starr und unerregbar zu machen, während voraussichtlich die Erregbarkeit und das Leitungsvermögen des Bauchstranges noch erhalten sind. Es kommt nun ganz darauf an, den richtigen Zeitpunkt zu treffen, wo Ring- und Längsmuskeln abgetödtet sind, ohne erhebliche Beeinträchtigung der Functionen der centralen Ganglienkette. Bestimmte Regeln dafür zu geben, ist natürlich ganz unmöglich, vielmehr ist es Sache der Uebung und einer gewissen Erfahrung, die Wirkung der schädigenden Flüssigkeit im geeigneten Moment zu unterbrechen. Um die Säurewirkung möglichst rasch zu beseitigen, spült man den Wurm in einem grossen Gefäss mit reinem Wasser mehrmals ab. Der starr gewordene Gürtel des Hautmuskelschlauches hebt sich an der Oberfläche des Wurmkörpers als ein weisslich verfärbter, etwas vorspringender und, soweit man sehen kann, völlig starrer und unbeweglicher Wulst ganz deutlich und scharf ab.

Zur genaueren Untersuchung ist ein derartiges Präparat natürlich erst nach einigen Stunden brauchbar, wenn es sich vollkommen aus der Narkose wieder erholt hat.

Auf den ersten Blick scheint dann kein wesentlicher Unterschied zwischen einem durch eine völlig abgetödtete Strecke ge-

theilten und einem in der eben angegebenen Weise präparierten Thier zu bestehen. Die Coordination ist an dem auf einer rauhen Unterlage kriechenden Wurm in beiden Fällen eine vollkommene. Sie bleibt es aber auch unter anderen Umständen, wenn der Bauchstrang eine leitende Brücke bildet. Vor allem habe ich mich mit voller Bestimmtheit davon überzeugt, dass auch an dem frei hängenden Thier die Peristaltik von vorn nach hinten übergreift, wenn dies auch nicht immer mit gleicher Sicherheit und Regelmässigkeit geschieht wie im völlig unversehrten Zustande. Es liegt das hauptsächlich in dem Umstande begründet, dass der Erregungsvorgang innerhalb der säurestarren Strecke eine oft ganz ausserordentlich bedeutende Verzögerung erfährt, so dass unterhalb, in der Hinterhälfte die Verdünnungswelle erst beginnt, wenn die Vorderhälfte durch Contraction der Längsmuskeln bereits in ihrer ganzen Ausdehnung verkürzt und verdickt ist. Unter gewissen Bedingungen lässt sich auch am kriechenden Wurm ganz einwandfrei das Erhaltensein einer physiologischen Leitung durch die säurestarren Segmente hindurch nachweisen. Man muss dann nur Sorge tragen, dass jede Möglichkeit einer Dehnung der Hinterhälfte durch die Bewegungen der Vorderhälfte ausgeschlossen erscheint. So gelingt es beispielsweise, den starren Gürtel mittelst einer Nadel von der feuchten Unterlage so emporzuheben, dass der jenseits befindliche Theil des lebhaft vorwärts kriechenden Wurmes durch die Peristaltik der vorderen Hälfte nicht merklich gedehnt wird. Es erfolgt dann zwar eine Verschiebung des starren Wulstes auf der Nadel, aber wenn dieser den Gipfel eines nach oben convexen Bogens bildet, keine passive Mitbewegung der Hinterhälfte. Dennoch pflanzt sich die peristaltische Welle unzweifelhaft auf diese fort. Auch wenn man den Wurm auf der Unterlage so krümmt, dass er einen Halbkreis bildet und die beiden Hälften daher nicht mehr in einer Flucht liegen, lässt sich das Durchgehen der Contractionswellen constatiren. Sehr instructiv sind auch solche Fälle, wo der vordere (Kopf-)Abschnitt des Wurmes primär antiperistaltische Bewegungen ausführt, so dass in Folge dessen die Segmente bei Contraction der Längsmuskeln nach der vorderen Grenze des Säurewulstes hingezogen werden und daher eine Verschiebung des letzteren, resp. Dehnung der dahinter folgenden normalen Segmente ausgeschlossen erscheint. Gleichwohl ziehen sich dieselben alsbald durch Con-

traction der Ringmuskeln zusammen (Verdünnungswelle), und es entwickelt sich im Hinterabschnitt des Thieres eine rechtläufige peristaltische Welle.

Am allerbeweisendsten lässt sich aber der Versuch gestalten, wenn man mittelst zwei feiner Nadeln, die ohne Verletzung des Bauchstranges seitlich innerhalb der starren Strecke eingestochen werden, diese letztere derart auf einer Korkunterlage fixirt, dass eine passive Mitbewegung und Dehnung der jenseits gelegenen normalen Segmente gänzlich ausgeschlossen erscheint. Regt man dann die eine oder andere Hälfte des Wurmes zu lebhafter Peristaltik an, so sieht man mit grösster Regelmässigkeit die andere völlig coordinirt sich mitbewegen, ohne dass im Mittelstück auch nur die geringste Spur von Contraction sichtbar wäre.

Bemerkenswert ist auch hier die oft ausserordentlich bedeutende Verzögerung des Leitungsvorganges. Ehe die Erregung eine Strecke von 2—3 cm. durchläuft, habe ich oft 4—5 Secunden gezählt. Diese Verzögerung betrifft aber bloss die Fortleitung der peristaltischen Wellenbewegung, nicht jene raschen „Zuckungen“, welche namentlich an gut ausgeruhten Würmern bei Reizung der Körperenden, besonders des Kopfes auftreten. Diese erfolgen nach wie vor ohne irgend augenfällige Verlangsamung der Leitung. Ihr Auftreten ist zugleich ein sicheres Zeichen für das Erhaltensein der Leitung im Bauchstrang.

Auch v. Uexküll fand bei seinen zeitmessenden Versuchen an einem Bauchstrang-Retraktor-Präparat von *Sipunculus nudus* eine sehr geringe Fortpflanzungsgeschwindigkeit (100—200 mm p. Sec.) und bezieht dies wohl ganz mit Recht darauf, „dass es nicht bloss Nerven sind, die im Bauchmark die Erregung fortpflanzen“, sondern Ganglien, „die in deren Verlauf eingeschaltet sind. Er erwähnt auch das „colossale Decrement“, welches die Erregung beim Passiren des Bauchstranges erleidet. Auch beim Regenwurm hat man sehr oft Gelegenheit zu beobachten, wie eine peristaltische Welle, die vorne kräftig beginnt, rasch an Intensität abnimmt und häufig schon unterwegs erlischt. Vielfach erhält man den Eindruck, als ob das nicht durch eine allmähliche Abnahme der Erregungsgrösse sondern vielmehr durch einen plötzlichen hemmenden Impuls geschähe. Es wurde auch schon erwähnt, dass ein solches Erlöschen der Contractionswelle viel häufiger bei antiperistaltischer als bei peristaltischer Bewegung vorkommt.



Fasst man nun Alles zusammen, so darf man wohl mit Bestimmtheit behaupten, dass eine physiologische Leitung (Erregungsleitung) noch möglich ist, wenn der Hautmuskelschlauch des Wurmes partiell contractionsunfähig gemacht wurde, und dass der Bauchstrang diese Leitung vermittelt.

Wollte man Muskelleitung hierfür verantwortlich machen, so könnte dies wohl nur unter der Voraussetzung geschehen, dass die innere Längsmuskelschicht noch erregbar gewesen ist. Es müsste dann aber zugleich angenommen werden, dass die Erregung sich nicht nur innerhalb einer Muskellage von Zelle zu Zelle zu übertragen vermag, sondern dass beide Lagen auch unter einander ein Continuum bilden; dem widerspricht aber durchaus die Thatsache der ungleichzeitigen Contraction beider antagonistischen Faserschichten.

So unwahrscheinlich daher die Annahme einer Muskelleitung in unserem Falle schon auf Grund der bisher besprochenen Thatsachen erscheint, so lässt sie sich doch völlig widerlegen durch Versuche, bei welchen umgekehrt der Bauchstrang partiell extirpiert wird mit Erhaltung des Hautmuskelschlaches. Besteht die Möglichkeit einer Fortpflanzung der Erregung von Zelle zu Zelle, so müsste sich dies in solchen Fällen unverkennbar äussern.

Es liegen in dieser Beziehung bereits sorgfältige Beobachtungen von Friedländer vor, die ich in allen wesentlichen Punkten nur bestätigen kann. Hinsichtlich der Details der operativen Technik darf, auf die erwähnte Arbeit verwiesen werden (Pflüger's Arch. Bd. 58. 1894). Um sichere und übersichtliche Resultate zu erzielen, muss unter allen Umständen ein längeres Stück des Bauchstranges extirpiert werden, so dass eine grössere Reihe auf einander folgender Segmente gelähmt werden. Eine einfache Durchschneidung der Ganglienkette bewirkt aus leicht begreiflichen Gründen niemals irgend erhebliche Bewegungsstörungen des Thieres, indem die Coordination beim Kriechen auf rauher Unterlage ja im wesentlichen durch die passive Dehnung bewirkt wird, welche jedes sich contrahirende Segment auf die nächstfolgenden in der Richtung der peristaltischen Welle ausübt<sup>1)</sup>. Aber selbst dann, wenn ein grosses Stück des

---

1) Nach Versuchen von S. S. Maxwell, die unter Leitung von J. Loeb angestellt wurden, verhält es sich bei einer marinen Annelide (*Nereis*) wesentlich anders. Hier ist die Coordination der Bewegungen zwischen Vorder- und

Bauchstranges entfernt wurde, ist die Coordination beider Wurmhälften nicht gestört, wie schon Friedländer hervorhob. Es verhält sich ein derart operirtes Thier eben einfach so wie ein solches, bei welchem eine Segmentreihe in der Continuität völlig abgetödtet wurde, und zwar aus gleichen, oben schon erörterten Gründen. Das hervorstechendste und wesentlichste Merkmal besteht in der Lähmung aller derjenigen Segmente, welche dem Einfluss der centralen Ganglienkette entzogen sind. Wie schon Friedländer bemerkt, ist dieser gelähmte Abschnitt am ruhenden Thier kaum zu unterscheiden, hebt sich aber auf das schärfste ab, sobald Peristaltik erregt wird.

Wenn ich von „Lähmung“ sprach, so ist dies in demselben Sinne zu verstehen, wie etwa der diastolische Stillstand, in welchen der Ventrikel des Froschherzens verfällt, wenn er wie beim Bernstein'schen Abklemmungsversuch functionell von den Vorhöfen und Venensinus getrennt wird.

Die Muskeln sind noch erregbar, sie werden aber normaler Weise und auf natürlichem Wege nicht mehr erregt. Ich habe mehrfach auch ohne künstliche Reizung Contractionen —, namentlich der Ringmuskulatur beobachtet, die offenbar in der ersten Zeit nach der Operation von den Wundrändern ausgehen und sich theils in einem stärkeren Klaffen der letzteren, theils auch in einer Art wogender Bewegung äussern. In der Folge aber bleiben die betreffenden Segmente auch bei stärkster Peristaltik der normalen Abschnitte vollkommen ruhig und nehmen daran nicht den geringsten Antheil. Schon aus diesem Verhalten darf man schliessen, dass jene Coordination zwischen Vorder- und Hinterthier beim Kriechen auf rauher Unterlage in genau derselben Weise zu Stande kommt, wie nach totaler Abtödtung einer Segmentreihe, und dass bei der normalen Peristaltik jedenfalls direkte Muskelleitung (Zellenleitung) im Sinne von Engelmann keine Rolle spielt. Dies lässt sich auch sehr einfach dadurch zeigen, dass jede Mitbewegung der hinteren Wurmhälfte fehlt, wenn man das gelähmte Mittelstück mit einem Haken so emporhebt, dass auch bei lebhaftester Peristaltik vorne, die jenseits der gelähmten Strecke gelegenen Segmente nicht passiv ge-

---

Hinterstück schon nach einfacher Durchschneidung der Ganglienkette so gut wie erloschen. „Aber hier bestehen zwischen den einzelnen Segmenten tiefe Einschnitte, welche verhindern, dass der gesammte Hautmuskelschlauch gleichmässig gedehnt wird.“



dehnt werden. Am allerbeweisendsten ist aber wieder das Verhalten eines mittelst eines vorn durchgezogenen Fadens frei schwebend aufgehängten Wurmes. In günstigen Fällen entwickelt sich, durch den Dehnungsreiz veranlasst, eine überaus lebhafte Peristaltik in beiden Wurmhälften, doch besteht niemals mehr Coordination der Bewegungen, sondern jede Hälfte arbeitet so zu sagen in einem speciellen (autonomen) Rhythmus unabhängig von der andern, genau so, wie es auch nach gänzlicher Abtödtung einer mittleren Segmentreihe der Fall ist. Sehr häufig bilden die beiden Grenzflächen der gelähmten Strecke die Ausgangspunkte der Peristaltik, so dass die Welle im vorderen Abschnitt antiperistaltisch, im hintern dagegen rechtläufig peristaltisch fortschreitet.

Es kommt dann oft vor, dass an einem auf feuchter Unterlage ruhenden Wurm nur die eine oder andere Hälfte sich peristaltisch zu contrahiren beginnt, und zwar in abmortaler Richtung, wenn ich mit diesem von Hermann stammenden Ausdruck die Richtung von einer der beiden Grenzflächen der gelähmten Strecke fort bezeichne. Es schnüren sich daher unmittelbar an dieser die noch bewegungsfähigen Segmente zusammen, worauf der nach dem betreffenden Ende des Thieres hin fortschreitenden Verdünnungswelle die Verdickungswelle folgt. Man sieht nun leicht, dass durch diese letztere im vorliegenden Falle keine passive Dehnung der jenseits der Resectionsstelle gelegenen beweglichen Segmente der andern Wurmhälfte bedingt wird, und in Folge dessen bleibt diese auch völlig ruhig, selbst wenn jenseits der gelähmten Strecke die Verdickungswelle sich mit grosser Energie entwickelt. Es ergibt sich hieraus, dass weder die Verdünnungs- noch die Verdickungswelle die gelähmten, dem Einfluss der centralen Ganglienkette entzogenen Segmente zu überschreiten vermag.

Während nach Friedländer eine admortal fortschreitende Verdünnungswelle immer nur bis zur Resectionsstelle verläuft, ohne diese jemals zu überspringen, soll andererseits „die Coordination, was die Verdickungswelle anbelangt (bei admortaler Fortpflanzungsrichtung), durch die Resection eines Stückchen Bauchmarkes nicht gestört“ sein, „indem die Verdickungswelle die resecirte Stelle einfach überspringt“. Er meint, dass eine Verdickungswelle in solchem Falle wegen des Längszuges die jenseits der gelähmten Strecke gelegenen Segmente passiv dehnt und dadurch (reflectorisch)

zur Contraction der Längsmuskeln veranlasst. „Demnach,“ so fährt er fort, „ist es klar, dass die Verdickungswelle die Resectionstelle überspringen muss, denn, obwohl der mittlere bauchmarklose Abschnitt anscheinend sich ganz passiv verhält, übrigens sich auch der passiven Dehnung als unzugänglich erweist . . ., so wird er doch eben passiv mitgezogen und überträgt auf diese Weise den Zug und die Dehnung auf den hintern Abschnitt.“ Es verhält sich mit einem Worte Alles ebenso, als wenn eine Strecke des Wurmkörpers ganz abgetödtet ist. In einem wie im anderen Falle habe ich mich nun aber auf das Bestimmteste davon überzeugt, dass der reflektorisch vermittelten Contraction der Längsmuskeln unter allen Umständen eine Contraction der Ringmuskeln, d. h. also eine Verdünnungswelle vorausgeht. Ganz deutlich kann man sehen, wie an dem auf feuchten Fliesspapier kriechenden Wurm in dem Augenblick, wo die Verdickungswelle des Vorderendes zu einer merklichen mechanischen Verschiebung der gelähmten Strecke und damit auch der jenseits gelegenen normal innervirten Segmente führt, diese sich activ einschnüren, so dass hier eine halsartige Verengerung (Würgung) entsteht als Ausgangspunkt einer normalen Verdünnungswelle, der nun erst die Verdickungswelle durch Contraction der Längsmuskeln folgt. Die Erscheinung ist in vielen Fällen so deutlich, dass eine Verwechselung mit der passiven Dehnung (Streckung), die ja sicher vorhanden ist und den eigentlichen auslösenden Reiz für die Contraction der Ringmuskeln bildet, gar nicht gedacht werden kann. In allen Fällen muss man daher eine active und passive Streckung und Versmälerung der Segmente scharf aus einander halten. Dies gilt auch für ein freihängendes Wurmpräparat, bei welchem die passive, durch die Schwere bewirkte Dehnung und Streckung oft einen sehr bedeutenden Grad erreicht, ehe die active Contraction der Ringmuskeln beginnt, die dann freilich nur wenig mehr zur weiteren Streckung beizutragen vermag.

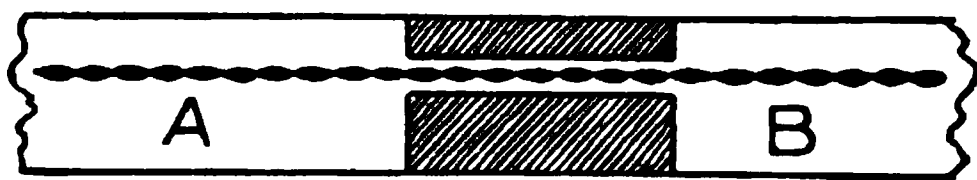
Um nun ganz einwandfrei den Einfluss des Bauchstranges auf die Peristaltik untersuchen zu können, erscheint es nothwendig, ein Präparat zu benützen, welches nur aus dem der Länge nach aufgeschnittenen Hautmuskelschlauch und der Ganglienkette besteht. Es ist beim Regenwurm nicht ganz leicht, ein solches mit völligem Erhaltensein der Function herzustellen, hauptsächlich wegen der vielseitigen Verwachsungen des Darmschlauches mit den umgebenden

Theilen. Ich fand es am zweckmässigsten, den Wurm durch vorgängige kurze Behandlung mit verdünntem Alkohol (4 %) zu lähmen, worauf das Kopfende mit einer Nadel auf einer Korkplatte festgesteckt wird. Schneidet man dann mit einer feinen Scheere etwas seitlich von dem an der Ventralfläche durchschimmernden grossen Blutgefäss den Hautmuskelschlauch der Länge nach auf, ohne den Darm zu verletzen, so lässt sich dieser letztere auf weite Strecken hin entfernen, wenn man mittelst einer Pincette den Muskelmagen fasst und so von vorne her rechts und links die Dissepimente mit der Scheere durchschneidet. Natürlich müssen die Schnittländer des Muskelschlauches mit Igelstacheln auf einer Korkplatte festgesteckt werden. Am besten eignen sich dann zu weiteren Versuchen die dem mittleren Drittel des Wurmes entsprechenden Segmente; hier erfolgt, oft auch ohne Fixirung, eine ganz flache Ausbreitung des Vlieses, während vom Vorder- oder Hinterende stammende Präparate sich meist in störender Weise krümmen und einrollen.

Hat man ein gelungenes Präparat zur Verfügung, so constatirt man zunächst, wenn die Wirkungen der Narkose verschwunden sind, dass spontan oder auf äussere Reize hin ganz regelmässige peristaltische Kriechbewegungen ausgeführt werden, die auf rauher, feuchter Unterlage (Fließpapier) zu wirklicher Locomotion des Hautstückes führen. Man sieht fast noch schöner als am unversehrten Thier, wie sich zunächst die Ringmuskeln und wenig später die Längsmuskeln in regelmässiger Reihenfolge zusammenziehen und so ein Vorwärtsschieben bedingen, und es dürfte kaum ein demonstrativeres Beispiel für die Beziehungen zwischen geordneten Bewegungen und einem primitiven Centralnervensystem geben, als es uns hier an einem Präparate vorliegt, das so zu sagen nur aus Muskeln und Ganglienketten besteht. Ganz analoge Beobachtungen sind schon von v. Uexküll und Magnus an dem gewiss noch sehr viel mehr geeigneten *Sipunculus nudus* gemacht worden. Sehr interessant und zugleich in voller Uebereinstimmung mit dem schon geschilderten Verhalten eines Wurmes, dem ein Stück des Bauchstranges extirpirt wurde, sind die Erscheinungen, welche man an einem in der angegebenen Weise präparirten Stück des Hautmuskelschlauches beobachtet, wenn die Ganglienketten an einer Stelle durchschnitten oder noch besser ein mehrere Millimeter langes Stück derselben extirpirt wurde. Bei den Versuchen vorwärts zu kriechen, werden nämlich die gelähmten Segmente mehr und mehr zusammengeschoben

und erheben sich nun oft als eine starke nach dem Beschauer zu vorspringende Querfalte. Dies geschieht natürlich nur bei dem Versuche, auf einer rauhen Unterlage zu kriechen. Man sieht also auch hier wieder, dass von einer Muskelleitung durch Uebertragung der Erregung von Zelle zu Zelle gar nicht die Rede sein kann. Viel schwieriger gelingt es, an einem gleichen Präparat den gegentheiligen Versuch mit Erfolg anzustellen, nämlich ein Stück des Bauchstranges völlig zu isoliren, welches nun die einzige Verbindung zwischen dem vorderen und hinteren Theil des zum Versuche benutzten Stückes des Hautmuskelschlauches bildet. Am besten gelangt man noch zum Ziele, wenn man in der Weise, wie es die beistehende Figur andeutet, durch senkrecht und parallel der Längsachse (Ganglienlinie) geführte Schnitte einen Theil des Bauchstranges noch im Zusammenhang mit einer möglichst schmalen Brücke des Hautmuskelschlauches isolirt und dann die nöthige Zeit zur Erholung gönnt (Fig. 1).

Wie am ganzen Wurm nach Säurebehandlung einer mittleren Strecke, lässt sich auch hier zeigen, dass die Coordination zwischen



*A* und *B* nicht gestört ist, auch wenn man Sorge trägt, dass eine passive Mitbewegung des einen oder anderen Stückes des Hautmuskelschlauches gänzlich ausgeschlossen ist. Der Einwand, dass die schmale Muskelbrücke gegebenen Falles die Leitung vermittelt, lässt sich leicht durch Versuche widerlegen, bei welchen ein ganz analoges Präparat hergestellt, die Ganglienlinie jedoch entfernt wird, soweit sie der Brücke entspricht. Niemals setzt sich dann die Peristaltik des einen auf den anderen Abschnitt fort. Umgekehrt ist dies, wenn auch nur selten der Fall, wenn mit der gehörigen Vorsicht die Ganglienlinie im Bereich der Brücke gelöst und diese schliesslich ganz entfernt wird. Dass dies ohne erhebliche Schädigung der Leitung nur ausnahmsweise gelingt, erscheint bei den gegebenen anatomischen Verhältnissen leicht begreiflich. Immerhin liefern die wenigen wirklich gut gelungenen Versuche den völlig einwandfreien Beweis, dass die Coordination zweier Abschnitte des Hautmuskelschlauches lediglich durch die Ganglienlinie vermittelt werden kann, ohne dass Reflexe durch Verschiebung der Segmente auf der

Unterlage als auslösendes Moment in Betracht kommen, was ja unter normalen Verhältnissen stets der Fall ist. Alle bisher am Hautmuskelschlauch vom Regenwurm angestellten Versuche führen übereinstimmend zu dem Ergebniss, dass Leitung und Coordination ganz ausschliesslich neurogenen Ursprungs sind. Dass es sich bei andern ähnlich gebauten Würmern ganz ebenso verhält, zeigen die schönen Versuche von v. Uexküll und von Magnus an *Sipunculus*.

Im Hinblick auf die von Straub festgestellte Thatsache, welche ich durchaus bestätigen kann, dass ein Stück des ganglienfreien Hautmuskelschlauches von *Lumbricus* durch jede plötzliche Dehnung zu einer Contraction veranlasst wird, die sich aber nur allein an den Längsmuskeln äussert, ist natürlich die Frage aufzuwerfen, ob und in welchem Maasse diese Reaction bei dem Spiel der normalen Peristaltik betheiligt ist. Dass für die Auslösung einer Contractionswelle eine passive, durch den Reibungswiderstand auf der Unterlage oder durch die Schwere bewirkte Dehnung eines Segmentes resp. einer Gruppe von solchen in der Regel nöthig ist, geht aus den mitgetheilten Versuchen in unzweideutiger Weise hervor. Ebenso sicher ist es aber auch, dass durch Excision eines Stückes der Ganglienkeite gelähmte Segmente niemals wieder an derartigen Bewegungen Theil nehmen, obschon sie ja speciell beim Kriechen ganz ebenso auf der rauhen Unterlage fortgezogen werden, wie die dahinter gelegenen normal innervirten Segmente. Schon die Geringfügigkeit der Dehnung, um welche es sich in solchem Falle naturgemäss handelt, macht es sehr unwahrscheinlich, dass etwa die Uebertragung der Erregung in der Art erfolgte, dass die Dehnung, in die eine ruhende Muskelzelle durch die Contraction der nächst vorhergehenden versetzt wird, das direct reizauslösende Moment bildet. Die ganze Art der Fortpflanzung der peristaltischen Wellen macht vielmehr so sehr den Eindruck einer reflectorisch vermittelten Uebertragung, dass der Gedanke an eine Muskelleitung zunächst gar nicht aufkommen wird. Eine solche Annahme hätte ja überhaupt nur Berechtigung für die Schicht der Längsmuskeln, da die Ringmuskulatur segmental gegliedert ist und die einzelnen Zellen von einander durch Binde substanz getrennt sind. (Vergl. C. Schneider, Lehrb. d. vergl. Histol. S. 408. 1902.) Ausserdem ist jedes einzelne Segment erfahrungsgemäss für sich allein zur Zusammenschnürung zu bringen, wenn man genügend locali-

sirte Reize einwirken lässt (Anode des Kettenstromes). Man kann sich aber auch direct überzeugen, dass eine sehr viel stärkere Dehnung der Längsmuskulatur in der Richtung ihrer Faserung, als sie jemals unter normalen Verhältnissen vorkommt, nicht genügend ist, um bei fehlender Ganglienkette eine peristaltisch fortschreitende Contractionswelle auszulösen. Zunächst sei noch Folgendes bemerkt: Aus den Versuchen von Straub ergibt sich, dass auf einen Dehnungsreiz in der Richtung der Längsachse des Wurmes am ganglienlosen Hautmuskelschlauch immer nur die Längsmuskeln ansprechen, nie aber die Ringmuskeln. Er folgert hieraus ganz richtig, dass von dem mechanischen Reiz lediglich die Muskeln (Längsmuskeln), nicht aber die in ihnen sich verbreitenden Nervenfasern betroffen werden. „Bei der regellosen Ausbreitung der letzteren wäre nicht einzusehen, wieso die Zerrung bloss an den zur Längsmuskulatur ziehenden Fasern zur Wirkung kommen sollte“. (Straub l. c. S. 391.) Nun sind es aber unter normalen Verhältnissen (bei erhaltenem Bauchstrang) gerade umgekehrt die Ringmuskeln, welche auf einen Dehnungsreiz zuerst ansprechen (Verdünnungswelle), und erst secundär werden auch die Längsmuskeln in den Vorgang peristaltischer Contraction mit einbezogen. Auch würde unter der Voraussetzung einer durch successive Dehnung vermittelten Muskelleitung eine mit gleichmässiger Geschwindigkeit fortschreitende Peristaltik zu erwarten sein. Im Gegensatze hierzu hat man oft Gelegenheit zu sehen, wie die einzelnen Segmente so zu sagen ruckweise ergriffen werden und secundenlange Pausen zwischen der Contraction von zwei unmittelbar auf einander folgenden Ringen eintreten. Namentlich an abgekühlten oder schwach narkotisirten Exemplaren tritt dies oft deutlich hervor. Auch spricht die so häufig hervortretende plötzliche Hemmung einer peristaltischen Welle in der Continuität des Wurmkörpers entschieden zu Gunsten einer nervösen Beeinflussung.

Es gelingt aber auch, sich direct durch den Versuch zu überzeugen, dass eine selbst sehr kräftige rasche Dehnung ganglienloser Segmente nicht im Stande ist, peristaltisch fortschreitende Contractionswellen auszulösen. Man exstirpire einem Wurm ein längeres Stück des Bauchstranges, etwa in der Mitte des Körpers. Nach Verheilung der Wunde überzeugt man sich zunächst von dem völligen Mangel der Coordination des vorderen und hinteren Abschnittes am frei hängenden Thiere. Fixirt man nun mittelst



seitlich eingestochener Nadeln den gelähmten Abschnitt auf einer Korkunterlage, nachdem die ganze vordere Hälfte durch kurzes Eintauchen in verdünnter  $\text{HNO}_3$  starr gemacht wurde, so kann man leicht einen starken Zug auf die nervenlosen Segmente ausüben, ohne die weiter hinten gelegenen normal innervierten Segmente merklich zu dehnen. Niemals gelingt es, auf diese Weise Peristaltik in der hinteren Wurmhälfte auszulösen. Selbstverständlich bleibt auch jeder Versuch erfolglos, an einem der Länge nach aufgeschnittenen Stück des Hautmuskelschlauches, welches nach Entfernung des Darmes noch lange lebhaft peristaltische Kriechbewegungen macht, auch nur die geringste Spur solcher Bewegungen zu erzielen, indem man künstliche mechanische oder elektrische Reize einwirken lässt, nachdem die Ganglienkette entfernt wurde. Die Contraction pflanzt sich dann niemals über die direkt gereizten Stellen hinaus fort, sie bleibt völlig localisiert. Schneidet man ein solches Präparat vom einen Ende her so der Länge nach ein, wie den Sartorius bei dem Kühne'schen „Zweizipfelversuch“ und reizt dann nur den einen Zipfel, so überträgt sich die Erregung niemals auf den anderen (im Gegensatz zum Herzmuskel).

Auf Grund dieser Ergebnisse darf man wohl mit ziemlicher Sicherheit behaupten, dass die mechanische Dehnung der Wurmsegmente, welche normaler Weise für die Auslösung und Fortleitung der peristaltischen Wellenbewegung in den beiden Muskelschichten von wesentlichster Bedeutung ist, ihren primären Angriffspunkt nicht sowohl in den Muskelfasern(-zellen) selbst findet, als vielmehr in (sensiblen) Nervenendigungen der Haut, von denen aus erst secundär (reflectorisch) die Muskeln in Erregung versetzt werden. Experimentell lässt sich die Frage noch näher durch Anwendung gewisser Gifte, vor Allem des Cocaïns, untersuchen. Wie Magnus gezeigt hat, wirkt dieses Gift lähmend nicht nur auf das Centralorgan, sondern es beeinflusst in gleichem Sinne auch die peripheren sensiblen Receptionsorgane (sensiblen Hautnerven). „Wenn man einen Sipunculus nicht mit Cocaïnlösung injiziert, sondern ihn in ein Gefäß mit 2% Cocaïn-Seewasser hineinsetzt, so tritt diese Wirkung auf die sensiblen Endorgane in den Vordergrund. Macht man von einem derartigen Thier, nachdem er völlig erschlaft ist, ein Präparat und

spannt es auf, so vermag elektrische Reizung am Schwanztheile des Bauchmarkes noch Rüsselbewegung hervorzurufen. Dagegen ist jeder — elektrische oder mechanische — Hautreiz völlig wirkungslos.“ (Magnus l. c. S. 99.) Man sieht, dass hier ein Mittel gegeben ist, um die Frage, ob innerhalb der Muskulatur die Erregung von Zelle zu Zelle übertragen werden kann, noch weiter zu prüfen. Das Cocaïn lähmt nach einander die sensiblen Nervenenden der Haut das Centralorgan und die motorischen Nerven von diesem zu den Muskeln. Erst ganz zuletzt werden auch die Muskeln selbst gelähmt. Gleichwohl haben mir die Versuche am Regenwurm keine sehr befriedigenden Resultate ergeben. *Sipunculus* scheint, wie er ja überhaupt ein fast ideales Object darstellt, auch in dieser Beziehung bei Weitem den Vorzug zu verdienen. Ich fand beim Regenwurm die Behandlung mit verdünntem Alkohol viel zweckmässiger. Nach völliger Lähmung aller spontanen Bewegungen (Lähmung der Ganglien), lässt sich durch möglichst isolirte elektrische Reizung (Inductionsströme nach Kühnes monopolarer Methode, Kettenstrom) immer leicht zeigen, dass einem localen Reiz auch eine nur locale Contraction entspricht.

### III. Der Tonus glatter Muskeln.

Betrachtet man die peristaltischen Bewegungen des Regenwurmes unter verschiedenen Bedingungen, so ist wohl die auffallendste Thatsache die, dass die Geschwindigkeit der Contraction sowohl der Ring- wie Längsmuskeln, und insbesondere auch die Zeit der Wiedererschaffung ganz ausserordentlichen Schwankungen unterliegt. Gerade hierdurch manifestirt sich ein so grosser Unterschied gegenüber den quergestreiften Muskeln, dass man, wie Paul Schultz bemerkt, „wohl berechtigt ist, eine ‚fundamentale Trennung‘ zwischen beiden Muskelarten, wie sie die Histologie uns an die Hand gibt, auch für die Physiologie aufzustellen.“ Betrachten wir zunächst vergleichsweise die elementare Contractions(Zuckungs-)curve glatter Muskeln von Wirbellosen und Wirbelthieren, wie sie durch kurzdauernde, genügend starke elektrische oder mechanische Einzelreize gewonnen wird, so tritt sofort ein überaus charakteristisches Merkmal hervor, und zwar die Steilheit des aufsteigenden Schenkels im Vergleich zu dem langsamen Abfall der Decrescente. „Das Stadium der



sinkenden Energie ist gegen das Stadium der steigenden Energie ganz beträchtlich verlängert und nimmt den grössten Theil der gesamten Contractionsdauer ein.“ Es besteht eine höchst auffallende „Neigung in der Verkürzung zu verharren“. (P. Schultz.) Speciell vom Regenwurm (Längsmuskeln) bildet W. Straub (l. c. S. 383) eine durch Reizung mit einem Oeffnungsinductionsschlag gewonnene Contractionscurve ab, an welcher diese Verschiedenheit ausserordentlich deutlich hervortritt. „Das Stadium des Curvenanstiegs variirt hier bei verschiedenen Präparaten innerhalb verhältnissmässig enger Grenzen, während das Stadium des Absteigens der Curve (Decrescente) ausserordentlich inconstant ist.“ Oft ist die Abscisse auch nach Ablauf von vier Minuten noch nicht wieder erreicht. Fast unwillkürlich drängt sich hier bei der Betrachtung solcher Contractionscurven der Vergleich mit Zuckungscurven quergestreifter Muskeln auf, bei welchen durch Vergiftung mit Veratrin oder starker Abkühlung eine ähnliche Verzögerung der Widererschaffung künstlich bewirkt wurde. P. Schultz legt aber mit Recht Gewicht darauf, dass es sich hier um abnorme Zustandsänderungen der Muskelsubstanz handelt, während die glatten (längsgestreiften) Muskeln „zu jeder Jahreszeit und in völlig unversehrtem Zustand auch bei indirekter Reizung die eigenartige Contractionscurve aufweisen“ und W. Straub betont ausdrücklich, dass „je frischer, je weniger ermüdet ein Muskel ist (vom Regenwurm), desto länger sein Stadium der sinkenden Energie nach der Reizung dauert“. Diese auffallende Neigung, den Contractionszustand lange Zeit festzuhalten, tritt nicht bloss bei elektrischer, sondern ganz ebenso bei mechanischer Reizung ein. Ich kann mich der Meinung Grützner's, „dass alle diejenigen Curven, in denen der Abstieg so ausserordentlich viel länger dauert als der Anstieg, entweder Tetanuscurven sind (d. h. durch eine Reihe von Reizstössen erzeugt worden sind) oder . . . auf einer Schädigung des Muskels, auf einer gewissen Erstarrung desselben beruhen“, nicht anschliessen, glaube vielmehr, dass wir in jenem eigenthümlichen Verhalten der Contractionscurve glatter Muskeln den elementaren Ausdruck eines völlig normalen Zustandes erblicken dürfen, in welchem wir, wie wohl in einer gradweise sehr verschiedenen Entwicklung, fast alle glattemuskuligen Theile finden. Es handelt sich, kurz gesagt, um jenen gleichmässig anhaltenden, stetigen Verkürzungszustand, den

man seit lange als „Tonus“ bezeichnet und der für die Function gerade dieser Muskeln von so grosser Bedeutung ist. Ursprünglich von Joh. Müller im Hinblick auf gewisse Contractionserscheinungen an willkürlichen quergestreiften Muskeln aufgestellt, hat der Tonusbegriff im Laufe der Zeit sehr merkwürdige Wandlungen erfahren, und es will mir scheinen, dass insbesondere die neueste Tonuslehre von Uexküll einen Zustand herbeigeführt hat, wo es kaum noch möglich ist, sich auf der Basis der bisher geltenden physiologischen Grundbegriffe zu verständigen. Da diese Lehre gerade aus dem Studium der Bewegungsvorgänge an Würmern (*Sipunculus*) hervorgegangen ist und daher in unmittelbarster Beziehung zu den hier zu erörternden Erscheinungen der Peristaltik steht, so mag es verstatet sein, den für die Physiologie der glatten Muskeln so wichtigen Gegenstand etwas eingehender zu besprechen.

J. Müller, der Begründer der Tonuslehre, ging von der Annahme aus, dass alle quergestreiften Skelettmuskeln sich während des Lebens beständig in einem als „Tonus“ bezeichneten Zustand schwacher Contraction befinden, welcher durch eine vom Rückenmark ausgehende automatische Erregung der motorischen Nerven vermittelt werden sollte. Man berief sich auf die alte Erfahrung, dass durchschnittene Muskeln klaffende Wundflächen zeigen, sowie auf den angeblich continuirlichen Contractionszustand des Sphynkter ani externus und die Verziehung des Gesichts bei einseitiger Facialislähmung, insbesondere die Aufziehung des Mundwinkels auf der gesunden Seite. Was die erst erwähnte bei Amputation gemachte Erfahrung betrifft, dass Muskelwunden klaffen, indem die Stümpfe sich von einander entfernen, so kommt derselben für die Tonuslehre natürlich nicht die geringste Bedeutung zu; sie ist einfach dadurch verursacht, dass die Entfernung zwischen den beiden Insertionspunkten eines Skelettmuskels im Allgemeinen grösser ist, als die wirkliche Länge des ungespannten Muskels. Auf der anderen Seite aber ist das Vorhandensein einer dauernden Innervation gewisser, je nach der Stellung eines Thieres wechselnder Muskeln des Stammes und der Extremitäten gar nicht zu bestreiten, da ja nur unter dieser Voraussetzung überhaupt die Erhaltung der jeweiligen Ruhelage möglich wird. In diesem Sinne darf daher wohl von einer „tonischen“, d. h. dauernden Innervation quergestreifter Skelettmuskeln gesprochen werden. Die ursprüngliche Auffassung Joh. Müller's, dass jeder Muskel immer vom Centralorgan aus dauernd innervirt

sei, kam dann in neuerer Zeit wieder in Pflüger's Lehre vom chemischen Tonus zur Geltung, wonach die chemischen Umsetzungen auch im ruhenden (d. h. nicht contrahirten) Muskel fortdauernd vom Nervensystem aus beeinflusst werden. Wir wollen uns aber hier auf die „tonischen“ Contractionserscheinungen beschränken. In dieser Hinsicht ist vor Allem dem bekannten Brondgeest'schen Versuch Bedeutung beizumessen, durch welchen zuerst in klarer Weise ein auf reflectorischem Wege hervorgerufener Tonus der Beugemuskeln der hinteren Extremitäten beim Frosche nachgewiesen wurde. Brondgeest hatte gefunden, dass ein frei aufgehängter Frosch mit abgetrenntem Gehirn nach Durchschneidung des einen Ischiadicus eine ganz deutliche Assymetrie der Lage beider Hinterextremitäten erkennen lässt der Art, dass auf der Seite der Durchschneidung alle Gelenke weniger gebeugt waren als auf der anderen Seite, so dass das betreffende Bein schlaffer und tiefer herabhängt. Brondgeest hat dann auch gezeigt, dass der bei der gegebenen Lage des Präparates vorher bestehende „Tonus“ der Beugemuskeln auf Erregungen zurückzuführen ist, welche centripetal auf der Bahn hinterer Wurzeln dem Rückenmark zu geleitet werden. Es handelt sich also um einen „Reflextonus“, nicht aber im Sinne von Joh. Müller und Henle um einen „automatischen“ Tonus. „Es erklärt sich dieser Reflex daraus, dass durch die Einwirkung der Schwere und Spannung auf die Weichtheile und die Haut der Extremität eine beständige sensible Erregung hervorgerufen wird, welche reflectorisch eine leichte tonische Zusammenziehung der Beugemuskeln zur Folge hat.“ (Bernstein, Lehrb. d. Physiol. S. 445.) Hierher gehört auch der von Verworn zuerst beobachtete tonische Reflex bei *Rana temporaria*, sowie der durch seine periodische Entwicklung besonders bemerkenswerthe Begattungsreflex der froschartigen Lurche. Es kann, wie ich glaube, keinem Zweifel unterworfen sein, dass man, ungeachtet der Nichtübereinstimmung mit dem ursprünglichen Tonus-Begriff Joh. Müller's, das Recht hat eine solche beständige, unwillkürliche, schwache Erregung der motorischen Nerven einer jeweils bestimmten Muskelgruppe vom Rückenmark aus als „Tonus“ zu bezeichnen. „Ob diese beständige Erregung automatisch oder reflectorisch entsteht, kommt dann, wie schon Funke (Lehrb. d. Physiol. 1866 IV Aufl. II. S. 593) richtig bemerkt, gar nicht mehr in Frage, oder fällt in das Gebiet der allgemeinen Frage, wie weit überhaupt automatische

Thätigkeiten in irgend einem Theile des Centralnervensystemes existiren.“

Eine wesentliche und wichtige Erweiterung des Tonusbegriffes würde sich naturgemäss ergeben, wenn sich herausstellen sollte, dass quergestreifte Skelettmuskeln unter Umständen auch unabhängig von den zugehörigen nervösen Centren gelegentlich oder sogar dauernd in einem Zustand mehr oder weniger starker Verkürzung (Contraction) verharren können. Bei den willkürlichen Muskeln der Wirbelthiere scheint etwas Derartiges nicht vorzukommen, wohl aber bei Wirbellosen. Schon vor langen Jahren (1887) habe ich darauf hingewiesen, dass der Schliessmuskel einer vom Thier getrennten Krebsscheere nach Durchschneidung der Sehne des Oeffners in einer oft Minuten lang anhaltenden dauernden Verkürzung verharrt, die ihrem ganzen Charakter nach als eine tonische bezeichnet werden muss. Dies verräth sich u. A. dadurch, dass, wenn nach einiger Zeit die Erschlaffung beginnt, die Dehnung doch nicht gleich den höchsten der jeweiligen Belastung entsprechenden Grad erreicht, sondern dass vielmehr der Muskel in einem mehr oder minder starken mittleren Contractionszustand verharrt, der sich nur ganz allmählich ausgleicht. Man sieht, dass es sich hier um ein Verhalten quergestreifter Muskeln handelt, welches durchaus an jenes der glatten erinnert. Ich glaube, dass man auf diese Thatsache um so grösseres Gewicht legen muss, weil es sich im gegebenen Falle sicher nachweisen lässt, dass die beobachteten tonischen Contractionserscheinungen nicht nur unabhängig sind vom Zusammenhang mit dem Centralnervensystem, sondern — und darauf kam es vor Allem an — auch unabhängig vom Vorhandensein peripherer Ganglienzellen. Es handelt sich um besondere Eigenschaften der Muskelfasern selbst, die mit ihrer normalen Function offenbar in innigstem Zusammenhang stehen. Es dürfte kaum zu bezweifeln sein, dass es noch viele andere Beispiele eines ähnlichen Verhaltens gibt, und käme es nur darauf an, die geeigneten Objecte ausfindig zu machen, die sich voraussichtlich bei den Arthropoden reichlich finden werden. Damit sind nun aber die Analogien der in Rede stehenden quergestreiften Muskeln mit glatten keineswegs erschöpft. Es ist bekannt, wie leicht glatte Muskeln auch durch mechanische Reize (Dehnung) in eine langanhaltende tonische Contraction versetzt werden können, und Straub hat dies, wie erwähnt, speciell am Regenwurm erwiesen und zugleich wahrscheinlich

gemacht, dass es sich dabei nicht um einen Erfolg der Nerven-  
dehnung handelt, sondern um eine directe mechanische Beeinflussung  
der Muskelemente selbst. Auch an der Krebssehere  
lässt sich nun zeigen, dass eine durch Herabziehen der beweglichen  
Scheerenbranche bewirkte einmalige rasche Dehnung des theilweise  
oder schon ganz erschlafften Schliessmuskels in der Regel genügt,  
um denselben wieder für längere Zeit in tonische Zusammenziehung  
zu versetzen. Auch hier ist es wichtig, hervorzuheben, dass der  
Versuch an frischen, möglichst lebenskräftigen Thieren am besten  
gelingt und daher in keiner Weise als eine abnorme, so zu sagen  
pathologische Erscheinung aufgefasst werden darf. Noch eine dritte,  
für die Deutung der an anderen contractilen Elementen auftretenden  
tonischen Erscheinungen wichtige Thatsache lässt sich bisweilen an  
möglichst erregbaren Schliessmuskel-Präparaten feststellen, nämlich  
spontane, unabhängig von jeder Reizung auftretende Tonus-  
schwankungen, welche theils unregelmässig, theils aber auch  
rhythmisch auf einander folgen. Der Muskel zeigt sich in solchen  
Fällen selbst schwachen Reizen gegenüber sehr empfindlich, und er-  
hebliche Veränderungen des Tonus treten namentlich im Beginn  
einer Versuchsreihe (Reizung des Nerven mit dem Kettenstrom) ein.  
ohne dass man dieselben immer mit Sicherheit als unmittelbare  
Folgewirkungen einer vorhergehenden Reizung bezeichnen kann.  
Ich stehe nicht an, diese Erscheinungen mit den lange bekannten  
und oft untersuchten „Tonusschwankungen“ des Herzmuskels und  
der meisten glattmuskuligen Organe in Parallele zu stellen, und lege  
umsomehr Gewicht auf dieselben, als es sich in dem besprochenen  
Falle um Vorgänge handelt, welche sich nachweislich un-  
abhängig von nervösen Elementen oder wenigstens von  
Ganglienzellen abspielen. Es ist darin ein ganz klarer  
Beweis dafür zu erblicken, dass „tonische“ Erregungs-  
erscheinungen auch der quergestreiften Muskel-  
elemente nicht nur (reflectorisch) vom Centralorgan  
aus angeregt werden können, sondern dass sie auch  
peripheren Ursprungs sein können, wobei, wie es  
scheint, die Muskelfasern selbst als der eigentliche  
Sitz derselben gelten müssen.

Wenden wir uns nun zu den vorwiegend oder ausschliesslich  
aus glatten (längsgestreiften) Muskelzellen gebildeten Theilen, so  
tritt uns sofort die Thatsache entgegen, dass hier „tonische“.

d. h. dauernde Erregungserscheinungen eine ungleich grössere Verbreitung zeigen und einen ganz wesentlichen Theil der normalen Function darstellen. Auch macht sich hier die Trennung eines „centralen“ und eines „peripheren“ Tonus in so augenfälliger Weise bemerkbar, dass die betreffenden Erscheinungen seit jeher die Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Hier ist vor Allem der centrale Tonus der Ringmuskeln der Gefässe (Arterien) zu nennen, der ja gewissermaassen als classisches Beispiel einer vom Centralorgan (Gefässcentrum) aus unterhaltenen dauernden Erregung gelten darf, die durch die Vasoconstrictoren verstärkt, durch die Vasodilatatoren dagegen gehemmt werden kann. Dass aber auch hier unabhängig vom cerebrospinalen Nervensystem, speciell dem Rückenmarke, tonische Erregung bestehen kann, ergibt sich am besten aus den bekannten Versuchen von Goltz am rückenmarklosen Hund, welche unwiderleglich beweisen, dass in diesem Falle der Tonus der Arterienmuskeln von Bedingungen abhängt, welche in der Gefässwand selbst oder doch in der Nähe derselben gegeben sein müssen. Bezüglich des augenblicklichen Standes der Frage über das eigentliche Wesen des peripheren Gefässtonus darf wohl auf die zusammenfassende Darstellung verwiesen werden, welche L. Asher im II. Bd. der Ergebnisse der Physiologie 1902 geliefert hat (S. 360 ff.). Er kommt zu dem Schluss, „dass der Tonus der (Blut-)Gefässe unterhalten wird durch die Einwirkung des centralen Nervensystems auf periphere Einrichtungen in den Gefässen; fällt diese Einwirkung weg, so können in der Peripherie allmählich sich Zustände ausbilden, welche die vom Centralnervensystem unabhängige Entstehung des Gefässtonus gewährleisten“ (Asher). Hinsichtlich der Frage nach der Natur jener peripheren Einrichtungen gehen die Ansichten leider noch sehr auseinander. Während es für die Scheerenmuskeln des Krebses, wie erwähnt, kaum zweifelhaft sein kann, dass die letzte Ursache der tonischen Erregung in den Muskelfasern selbst zu suchen ist, und dass keinerlei zwischen diesen und den Nerven eingeschaltete gangliöse Elemente in Frage kommen, liegt die Sache für die Gefässe ganz wesentlich anders. Gerade hier ist bei allen Wirbelthieren seit geraumer Zeit das Vorkommen von Nervennetzen festgestellt, welche, an den Arterien ausserordentlich dicht entwickelt, schliesslich auch auf die Capillaren übergehen und auch den Venen nicht fehlen. In den Knotenpunkten finden sich vielfach kleine Zellen, welche Bethe als Nervenzellen



anspricht. Dieselben „haben meist drei Fortsätze; es kommen aber auch solche mit nur zwei Fortsätzen vor, und manche haben mehr als drei bis vier, höchstens fünf. Eine Unterscheidung der Fortsätze in Protoplasmafortsätze und Achsencylinderfortsätze ist unmöglich. Nach kurzem Verlaufe, während dessen spärliche Seitenzweige abgegeben werden, vereinigen sich die Fortsätze wieder mit anderen Zellen, meist schon mit der zunächst gelegenen.“ (Bethe.) Es lässt sich kaum in Abrede stellen, dass die so auffallend reiche Entwicklung nervöser Elemente in der nächsten Umgebung resp. in der Wand der Gefässe die Vermuthung äusserst naheliegend erscheinen lässt, dass dieselben hier als materielles Substrat des autochthonen (peripheren) Tonus anzusehen wären. Sind es doch auch die gleichen Gründe, welche für die Mehrzahl der Physiologen noch immer bestimmend sind, aus dem Vorhandensein der reich entwickelten Gangliennetze im Darm der Wirbelthiere auf deren maassgebende Bedeutung für gewisse automatische und reflectorische Bewegungserscheinungen des Digestionstractes zu schliessen. Es kommt dazu eine Reihe rein physiologischer Erwägungen, welche einer „neurogenen“ Entstehung des peripheren Gefässtonus das Wort zu reden scheinen. So hat Leon Asher in seinem schon erwähnten Sammelreferat unter Anderem darauf hingewiesen, dass für Jeden, welcher sich auf den herrschenden Standpunkt stellt, dass es nur einen einzigen allgemeinen Nervenleitungsprocess gibt, von vorne herein aus der Existenz von Constrictoren und Dilatatoren folgt, dass dieselben nicht direct am Muskel angreifen, wie ich es z. B. bezüglich der motorischen und Hemmungsnerven der Scherenmuskeln des Krebses für so gut wie sicher halte. Denn „es ist nicht einzusehen, wie genau derselbe Process ein Mal Contraction, das andere Mal Erschlaffung hervorrufen soll, wenn er direct am Muskel angreift“ (L. Asher).

Man wird sich in solchen und ähnlichen Fällen aber sehr hüten müssen, einen allzu einseitigen Standpunkt einzunehmen. Wissen wir doch aus zahlreichen Erfahrungen, dass sich die physiologischen Functionen äusserst verwickelt und um so verwickelter gestalten, je tiefer wir in ihr Getriebe eindringen. So wenig wie die Existenz eines vom Centralorgan (Gehirn-Rückenmark) aus vermittelten Gefässtonus das Vorhandensein eines peripheren Tonus der Gefäsmuskeln ausschliesst, so wenig Berechtigung liegt auch vor, diesen letzteren als ausschliesslich „neurogen“ oder „myogen“ zu bezeichnen.

Vielmehr glaube ich, dass beiderlei Ursachen ganz wohl neben einander bestehen können und wahrscheinlich oft auch wirklich bestehen. Wenn es Fälle gibt (Krebsscheere), wo sich mit Bestimmtheit ein peripherer Muskeltonus als rein „myogen“ erweisen lässt, so darf daraus meines Erachtens in keiner Weise gefolgert werden, dass es sich immer so verhält, und dass nicht in anderen Fällen ein tonischer Contractionszustand durch periphere „nervöse Einrichtungen“ oder zugleich auch durch bestimmte Eigenschaften der Muskelzellen selbst mitbedingt wird.

Gerade mit Rücksicht auf diese Fragen scheint mir ein möglichst eingehendes Studium der glatten Muskulatur wirbelloser Thiere von grösster Bedeutung zu sein, da sich hier die anatomischen Verhältnisse viel wechselnder gestalten als bei Wirbelthieren, und L. Asher hat sicher Recht, wenn er meint, dass „die Lösung dieses Problemes ähnlich anderen schwierigen Fragen nicht allein im engen Rahmen des Sonderproblem (etwa der Gefäss- oder Darminnervation), sondern auch im Anschlusse an allgemeine und principielle Fragen der Biologie zu versuchen sein wird“.

Am einfachsten und übersichtlichsten liegen wohl die Verhältnisse bei vielen Würmern (Oligochaeten, Egel, Gephyreen). Hier besteht zweifellos unter normalen Bedingungen eine wenigstens zum Theil vom Centralorgan aus unterhaltene tonische Erregung der Elemente des Hautmuskelschlauches, ganz vergleichbar dem von den Gefässcentren der Med. oblong. und des Rückenmarkes ausgehenden „centralen“ Tonus der Arterienmuskulatur bei Wirbelthieren. Durch geeignete Application gewisser Giftstoffe, welche erfahrungsgemäss in erster Linie auf nervöse Centren lähmend wirken (Alkohol, Aether, Chloroform, Cocaïn), gelingt es, wie gezeigt wurde, leicht, ein solches Thier ohne Verlust der directen Muskelerregbarkeit zu lähmen, unter gleichzeitiger Erschlaffung des ganzen Hautmuskelschlauches. Dass es sich dabei zunächst nicht um eine tiefere Schädigung der Muskeln selbst, sondern lediglich um eine solche der centralen Ganglienkette (des Bauchstranges) handelt, konnte v. Uexküll sehr schön bei Sipunculus nachweisen, indem er einen kleinen Cocaïnkristall auf den Bauchstrang eines aufgeschnittenen Thieres legte. Es tritt dann sehr bald „in einem Bezirk, der dem Verbreitungsgebiet der nächsten Muskelnerven entspricht, Tonusfall hervor. Ein dünnes Band der Körpermuskulatur, das senkrecht zum Bauchstrang steht, erschlafft deutlich gegenüber der übrigen



Muskulatur. Es wird keine dauernde Schädigung gesetzt, auch die Reizleitung nicht unterbrochen. Anfangs contrahiren sich die erschlafften Muskeln noch mit bei der allgemeinen Körperbewegung, dann bleiben sie dauernd erschlafft, und schliesslich geht die ganze Wirkung wieder zurück.“ (v. Uexküll.) Auflegen eines Kochsalzkryställchens bewirkt umgekehrt eine sehr starke ringförmige Einschnürung des Muskelbandes, wobei sich sowohl die Ring- wie Längsmuskeln betheiligen. Mit v. Uexküll darf man aus diesen Erfahrungen mit Sicherheit auf das Vorhandensein von Elementen im Bauchstrang schliessen, deren Aufgabe es ist, den „Tonus“ im Muskel zu beherrschen. Er schlug vor, diese Elemente als die „Repräsentanten“ zu bezeichnen, nach ihrer Aufgabe, die ihnen unterstellte Muskelpartie, deren Tonus gänzlich von ihnen abhängt, dem übrigen Nervensystem gegenüber zu repräsentiren. „Was sich später draussen in Form von Körperbewegungen durch Muskelcontractionen abspielen wird, das muss sich vorher im Wechselspiele der Repräsentanten im Centralnervensystem zugetragen haben.“ (v. Uexküll, Tonus S. 307.)

Uexküll beschreibt nun weiter einen Versuch, welcher für ihn gewissermaassen zum Prüfstein seiner Theorie des Tonus wird, die ich leider für einen ganz verfehlten Versuch halten muss, die durch das Nervensystem vermittelten Erregungserscheinungen durch ein grob mechanisches Schema dem Verständniss näher zu bringen. Er leitet seine Betrachtungen mit folgendem Satze ein:

„Solange wir unter Erregung bloss eine Zustandsänderung verstehen, ist der Spielraum für die Vorstellung eines Organes, das eine Zustandsänderung verändert, so gross, dass man zu keiner festen Form gelangen kann. Der Erregung selbst müssen wir deshalb vor allem zu Leibe gehen. Dann enthüllt sie uns plötzlich Eigenschaften, die ihr einen durchaus greifbaren Charakter verleihen, und dann ist es auch möglich, sich ein Bild zu machen von den Apparaten, welche die substantiell gewordene Erregung, die ich Tonus nenne, verarbeiten.“

Uexküll stellt nun folgenden Versuch an: Ein rechteckiger Streifen des Hautmuskelschlauches, in dessen Mittellinie der Bauchstrang erhalten blieb, wird frei aufgehängt und durch leichte Gewichte nur wenig gedehnt. Auf einen leichten Hautreiz (Streichen mit einer Borste oder einer Nadel) nahe dem oberen (Kopf-)Ende des Präparates erfolgt nun an der Reizstelle selbst eine locale Erschlaffung der Muskulatur (es entsteht ein „Veränderungsband“),

während die Erregung den Bauchstrang herabläuft und erst in denjenigen Segmenten des „Vliesspräparates“ eine Muskelcontraction auslöst, welche der unteren Durchschneidungsstelle des Bauchstranges zunächst liegen. Von hier aus geht nun die Contraction rückläufig, von Segment zu Segment fortschreitend, bis zu der Reizstelle hinauf (antiperistaltisch), und schliesslich können sogar die Muskeln des Verdünnungsbandes an der Contraction Theil nehmen. Betrachtet man nun das Phänomen ganz unbefangen, so wird man gerade von rein biologischen Gesichtspunkten aus, auf welche ja v. Uexküll selbst so grossen Werth legt, kaum besonders überrascht sein können, fügt es sich doch ganz ungezwungen in den Rahmen vieler anderer locomotorischer Reflexe ein.

Es wird seit den denkwürdigen Arbeiten Pflüger's viel von „Reflexionsgesetzen“ gesprochen. Meines Erachtens gibt es aber thatsächlich eigentlich nur ein allgemeines Gesetz, welchem die Irradiation centripetal geleiteter Erregungen auf centrifugale motorische Bahnen folgt, und dieses liesse sich etwa in folgender Weise formuliren: Die Uebertragung der Erregung im Rückenmark erfolgt entweder annähernd im Niveau der gereizten centripetalleitenden Fasern, und dann handelt es sich in der Regel um einen Abwehrreflex, d. h. um eine coordinirte zweckmässige Bewegung, welche darauf hinzielt, den direct gereizten Punkt dem einwirkenden Reize zu entziehen resp. die Schädlichkeit zu entfernen, oder aber es findet eine weitergehende Irradiation der Erregung in der Längs- und Querrichtung des Centralorganes statt und dann lässt sich gewöhnlich unschwer der locomotorische Charakter derartiger Reflexbewegungen erkennen. (Man denke beispielsweise an die von Luchsinger u. A. zuerst studirten Trabreflexe.)

Meines Erachtens gehört nun der vorerwähnte Versuch v. Uexküll's zu dieser zweiten Kategorie von reflectorisch ausgelösten Bewegungen. Die Contraction des Hautmuskelschlauches beginnt bei Reizung am Vorderende immer zuerst an einem weiter hinten gelegenen Punkte, einfach aus dem Grunde, weil die normalen (Bohr-) Bewegungen des Wurmes eine derartige rückläufige Peristaltik erfordern. Man lese, was v. Uexküll über diesen Vorgang berichtet: „Von dem Standpunkte aus, dass die Hauptthätigkeit des Sipunculus das Bohren ist und er alle Eigenschaften einer hydraulischen Bohrmaschine zeigt“, bezeichnet v. Uexküll die einzelnen Körperabschnitte des Wurmes, wie folgt (vgl.

Fig. 1 bei Uexküll, l. c.): Auf die Tentakel vorn folgt der Stempel, auf diesen der Rüssel, dann der erste Ballon, der Griff und der zweite Ballon.

„Der Bohract beginnt mit einer *Contraction* der Muskeln am Griff, dem bald der hintere Ballon folgt. Der Druck im Innern steigt schnell an, da auch der vordere Ballon in *Contraction* geräth. Die Retractoren und Längsmuskeln des Rüssels erschlaffen, die Ringmuskeln des Rüssels fangen, von hinten nach vorne fortschreitend, an, sich zu contrahiren, und der Rüssel wird kräftig in den Sand vorgestossen“. . . . . „Es ist sehr leicht, festzustellen, wie gross die Rolle ist, die der innere Blutdruck bei den Bohrbewegungen spielt. Man braucht nur das Thier in der hinteren Hälfte seines Bauchstranges zu berauben, worauf die zugehörige Muskulatur erschlafft, um den Erfolg der Bohrbewegungen des Vorderthieres illusorisch zu machen, da jetzt der Druck das Hintertheil dehnt und nicht mehr genügt, um dem Rüssel die nöthige Festigkeit zu verleihen, den Sand zu durchbohren“.

Ganz wesentlich anders verläuft dagegen der Act des Einbohrens beim Regenwurm. Hier spielt der Flüssigkeitsdruck im Innern so gut wie gar keine Rolle, und die nothwendige Steifung wird zugleich mit pfriemenartiger Zuspitzung des Vorder(oder Hinter-)endes einfach durch peristaltisch von diesem oder jenem Ende nach der Mitte zu fortschreitende *Contraction* der segmentalen Ringmuskeln erreicht, woran sich, wie bekannt, die *Contraction* der Längsmuskeln anschliesst. Ein dem v. Uexküll'schen nachgebildeter Versuch am Regenwurm hat daher auch niemals denselben Erfolg, obschon die anatomischen Verhältnisse in beiden Fällen sehr ähnlich sind. Die „Erscheinung des Tonusthales“ — so nennt v. Uexküll „die Eigenthümlichkeit, dass auf jeden Reiz, mag er vorne oder hinten gesetzt werden, immer zuerst im Griff eine *Contraction* erfolgt, gleich als ob jede Erregung leichter hierher als anderswohin fließen würde“ — fehlt also vollkommen beim Regenwurm, dessen Bau und Lebensverhältnisse doch immerhin einen Vergleich mit *Sipunculus* gestatten. Die verschiedene Art der Irradiation der Erregung im Centralorgan in beiden Fällen lässt sich eben unserem Verständniss nur dadurch näherbringen, dass wir zugleich auch die Unterschiede der normalen Locomotion berücksichtigen, und ich möchte es eher eine Verdunkelung als eine Verdeutlichung dieser uns im Grunde ja noch gänzlich unbekannten Vorgänge nennen,

wenn v. Uexküll den „Tonus“ gewissermaassen materialisirt (er nennt ihn selbst „substanziell gewordene Erregung“) und an der Hand eines ganz detaillirten hydraulischen Schemas seine „Entgleisung“, „Rückstauung“ und „Klinkung“ klar machen will.

Im Nerven erblickt demgemäss v. Uexküll nichts anderes „als ein Rohr mit festen Wandungen, das nach dem Muskel zu mit einer dünnen nachgiebigen Membran abgeschlossen ist, das aber nach dem Centrum zu sich frei öffnet. In diesem Rohr kann sich der Tonus frei bewegen, sowohl Druckwellen fortpflanzen wie sich seiner Menge nach verschieben. Aber weder entsteht der Tonus hier, noch wird er hier verbraucht. Ein Schnitt durch den Nerven wirkt wie das Abklemmen des Rohres. In die Luft kann der Tonus nicht abfliessen.“ So kommt v. Uexküll schliesslich zu einer Deutung seines Experimentes an dem Vliesspräparat von *Sipunculus*, die allerdings in Bezug auf Anschaulichkeit kaum etwas zu wünschen übrig lässt. Wer sich die Mühe nehmen will, die betreffenden Auseinandersetzungen (l. c. S. 312 ff.) zu lesen, wird mir ganz gewiss Recht geben, wenn ich behaupte, dass ein derartiges Schematisiren physiologischer Vorgänge nicht nur nichts zum wirklichen Verständniss derselben beiträgt, sondern viel eher geeignet erscheint, die Vorstellungen in ganz falsche Bahnen zu lenken.

Die Frage nach der Ursache einer gesetzmässigen, in bestimmten Bahnen erfolgenden Irradiation der Erregung innerhalb eines Centralorganes kann und muss man natürlich bei jeder geordneten Reflexbewegung aufwerfen, ob es sich um Wirbellose oder Wirbelthiere handelt. Die Antwort ist aber vorläufig nur in dem Hinweis gegeben, dass eben nur gerade diese und keine andere Art der Irradiation der biologischen Bedeutung des betreffenden Bewegungsvorganges entspricht.

Nicht immer möchte grob sinnliche Anschaulichkeit zum wissenschaftlichen Verständniss einer Erscheinung so viel beitragen, wie v. Uexküll glaubt, und ich bin der Ueberzeugung, dass, wenn auch wohl für ihn das Kreisen des Tonus in einem System hohler Röhren mit mannigfachen Ventilvorrichtungen und Reservoirs nur ein Bild sein soll, für seine Leser dieses Bild sich doch fast unwillkürlich mehr und mehr zur Wirklichkeit verdichtet. Fast hat es den Anschein, als ob v. Uexküll selbst im Verfolg seiner Tonus-Theorie zu Anschauungen über das Wesen der Nervenirregung geführt würde, die nach meiner Ueberzeugung als ganz unhaltbar

gelten müssen. Denn wenn er auch zum Schlusse seiner Abhandlungen davor warnt, „auf die Form, die er für die Repräsentanten wählte, und auf die angezogenen Vergleiche mit Dämpfen und Flüssigkeiten allzu grosses Gewicht zu legen“, so bleibt es doch seiner Ueberzeugung nach die Hauptsache, „dass es im Nervensystem einen Ueberträger gibt, der die Eigenschaften eines Fluidums besitzt, das im Centralnervensystem kreist, auf die Muskeln aber vorwiegend durch Druckwellen einwirkt“, „die man bisher allein beobachtet hatte, und die man Erregung nannte“.

Das, was v. Uexküll im letzten Grunde veranlasste, den bisherigen Begriff der Erregung fallen zu lassen, waren aber zunächst nicht sowohl Studien über die centralen Innervationsvorgänge, sondern vielmehr gewisse Eigenthümlichkeiten der Reaction glatter Muskelelemente auf künstliche Reize. P. Schultz hatte schon an Streifen, die aus der Muscularis des Froschmagens heraus geschnitten waren, beobachtet, dass zwischen isotonischen und isometrischen Curven hier ganz auffallende Verschiedenheiten bestehen, indem das Ansteigen der Spannung sich in wesentlich kürzerer Zeit vollzieht als das Ansteigen der Verkürzung. Es erreicht daher die Spannung früher ihren grössten Werth als die lebendige Kraft. Noch ungleich auffallender, aber in demselben Sinne treten diese Unterschiede an den Muskeln (Retractoren) von *Sipunculus* hervor. Hier kann es nach v. Uexküll vorkommen, dass die Verkürzungscurve drei Mal so lang ausfällt, als wie die Spannungscurve. Dementsprechend ist die Dehnbarkeit der verkürzten Muskeln sehr gross. „Man hänge einen im Normaltonus befindlichen Retractor (von *Sipunculus*) in Seewasser auf, so wird er durch das geringste Uebergewicht ad maximum gedehnt werden. Versucht man ihn mit der Pincette zu dehnen, so überzeugt man sich, dass er dem Zug keinerlei Widerstand entgegenstellt. Lässt man ihn wieder frei, so kehrt er nach einer Weile ganz langsam zu seiner alten Länge zurück.“

So ganz isolirt stehen freilich diese Thatsachen keineswegs. Nach Schenk nimmt die Dehnbarkeit auch bei quergestreiften Muskeln im Verlaufe der Verkürzung schnell zu und ist, „wenn das Verkürzungsmaximum erreicht ist, sehr viel grösser als in der Ruhe“. (Bis zum 17fachen.) Auch geht aus seinen Versuchen hervor, „dass die Art der Erregung Verschiedenheiten der Dehnbarkeit bei gleichem Verkürzungsgrade bedingen kann“.

Im Allgemeinen darf es aber wohl als unzweifelhaft gelten,

dass bei glatten Muskeln und speciell bei den Retractoren von Sipunculus eine viel grössere Unabhängigkeit zwischen Spannung und Verkürzung besteht als bei quergestreiften Muskeln. „Es kann die einzelne Faser verkürzt bleiben, ohne Spannung zu besitzen.“ Wenn v. Uexküll hieraus schliesst, dass beiden Functionen, der Spannung und der Verkürzung, „zwei distincte Apparate“ im Muskel entsprechen, ein „Verkürzungsapparat“ und ein „Sperrapparat“, welch letzterer einer Wiederausdehnung Spannung entgegengesetzt, so gestehe ich offen, dass ich hierin in keiner Weise einen Fortschritt gegenüber der bisher üblichen Auffassung erblicken kann, wonach bei der Gestaltveränderung eines Muskeln zwei antagonistische Processe, *Contraction* und *Erschlaffung*, betheiligt sind, deren jeder einen activen Vorgang darstellt. Die *Decrescente* stellt, wie es P. Schultz ausdrückt, die Resultirende von zwei in gewissem Sinne antagonistischen Vorgängen dar; im ersten, dem Anfangstheil, drückt sich das Bestreben aus, die durch den Reiz gesetzten Veränderungen wieder rückgängig zu machen, im zweiten, asymptotischen Theil der Curve dagegen das Bestreben einen Rest dieser Veränderung festzuhalten (P. Schultz). Man könnte auch sagen: „Der erste Vorgang läuft nicht vollständig ab, sondern bleibt auf einer gewissen Höhe stehen. Das sind schliesslich nur verschiedene Ausdrucksweisen der That- sache, dass das Präparat nach der *Contraction* ein gewisses Maass dauernder Verkürzung beibehält. Einen solchen Zustand pflegt man als ‚*Tonus*‘ zu bezeichnen.“ (P. Schultz.) Es ist nun aber die Frage, ob jede dauernde Verkürzung eines Muskels als eine tonische *Erregung* anzusehen ist, und so wenig dies zweifelhaft sein könnte in allen Fällen eines nur neurogenen, vom Centralorgan aus unterhaltenen *Tonus*, so wenig erscheint es bewiesen in gewissen Fällen von peripherem *Tonus*. In der That dürfte die Möglichkeit kaum in Abrede zu stellen sein, dass ein Muskel in verkürztem Zustande verharrt, ohne dass sich in ihm dauernd jene Vorgänge abspielen, welche der Verkürzung zunächst zu Grunde liegen. Gibt man zu, dass die *Erschlaffung* nicht einfach nur die Folge des Aufhörens der *Erregung* ist, sondern auf dem Neueintreten eines zweiten activen Vorganges beruht, welcher dem ersteren (*Contractionsprocess*) in jedem Sinne entgegengesetzt ist, so ist klar, dass der verkürzte Zustand so zu sagen fixirt werden kann, wenn jener *Erschlaffungsprocess* gar nicht oder



nur unvollkommen einsetzt. Gleichwohl würde man einen solchen Muskel nicht als in einer Dauererregung begriffen bezeichnen können, ebenso wenig wie dies etwa eine zutreffende Bezeichnung für einen in Wärmestarre befindlichen Muskel sein würde. Es erscheint daher durchaus nothwendig, ganz scharf zwischen *Dauererregung* und *Dauerverkürzung* zu unterscheiden. Während sich bei den meisten quergestreiften Muskeln beide Begriffe in der Regel decken, gilt dies nicht in gleichem Maasse für die glatten „*Tonusmuskeln*“, und es erscheint das mit Rücksicht auf ihre physiologische Function auch durchaus begreiflich. Für eine Muschel ist es beispielsweise von Vorthail, mit einem möglichst geringen Aufwand von Energieverlust eine möglichst kräftige und dauernde Zusammenziehung der Schalenschliessmuskeln zu erzielen. Es kommt hier wie in der Mehrzahl der Fälle bei glatten Muskeln eben nicht auf Schnelligkeit und raschen Wechsel des Contractionszustandes, sondern gerade im Gegentheil auf Bestand der Verkürzung an. Dem wird aber am besten genügt sein, wenn mit einem verhältnissmässig geringen Stoffverbrauch die Contraction herbeigeführt wird (*Crescente*), ohne dass mit dem Aufhören des Erregungsimpulses zugleich schon die Wiedererschaffung einsetzt.

Bethe hat in seinem anregenden Buche über allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystemes, in welchem er bezüglich des Tonus zu Anschauungen gelangt, die sich den eben entwickelten sehr nähern, schon darauf aufmerksam gemacht, dass quergestreifte Muskeln, welche längere Zeit willkürlich oder durch künstliche Reizung in contrahirtem Zustand erhalten werden, sehr bald hochgradig ermüden. Nun ist es aber bekannt, dass gerade glatte Muskeln viel leichter und rascher ermüden als quergestreifte. Schon A. Fick war am Muschelschliessmuskel die schnelle Ermüdbarkeit aufgefallen, und P. Schultz hat neuerdings die gleiche Thatsache auch wieder an der Muscularis des Froschmagens constatirt. Auf der anderen Seite sieht man nun aber, wie „tonusfähige Muskeln stunden- und tagelang im Zustande der Verkürzung bleiben, ohne Ermüdung zu zeigen. Würde hierbei dauernd Arbeit geleistet, so müsste der Stoffverbrauch nach Analogie der quergestreiften Muskeln ausserordentlich gross sein. Wenn man nun die Blutversorgung als Maass des Material- und Stoffverbrauches gelten lässt, so kann schwerlich von einer dauernden Arbeit der Tonusmuskulatur die Rede sein, denn ihre Blutversorgung ist in der Regel geringer

als die der quergestreiften schnellen Muskulatur. Es wäre denkbar, dass die durch die Erregung hervorgebrachte Verkürzung bei den tonisch erregbaren Muskeln eine stabile Modification des schlaffen Zustandes wäre, die ohne Arbeit der Fasern fortbestünde und nur auf neue Zustandsänderungen hin in andere stabile Ruhelagen umgeändert würde.“ (Bethe l. c. S. 367.) Dieser Satz von Bethe müsste nur insofern eine Einschränkung erfahren, als er sich im Wesentlichen nur auf den peripheren, myogenen, nicht aber auf jenen Antheil des Tonus beziehen könnte, der eventuell vom centralen Nervensystem aus unterhalten wird. Zu ähnlichen Anschauungen ist auch P. Schultz neuerdings gelangt. Er stellt dem „neurogenen“ activen Tonus als „Substanztonus“ einen passiven Zustand, eine Substanzbeschaffenheit des Muskels gegenüber, die sich als Verkürzungsrückstand nach jeder stärkeren Contraction äussert. „Er charakterisirt sich darin, dass das Präparat einen gewissen Verkürzungszustand zu bewahren strebt und, daraus entfernt, unter gewissen Bedingungen wieder zu erreichen strebt. Auf ihn ist der Endtheil, der asymptotische Theil der Decrescente nach einer stärkeren Contraction zurückzuführen. Durch kleine, aber lange anhaltende Belastung wird er fortschreitend und dauernd verringert. Es kommt zu einer bleibenden Dehnung des Präparates“ u. s. w. (P. Schultz). Von diesem Gesichtspunkte aus findet nun, wie mir scheint, auch jene Thatsache eine ganz befriedigende Erklärung, welche für v. Uexküll Veranlassung wurde, seine eigenartige Tonustheorie aufzustellen; ich meine die weitgehende Divergenz zwischen isotonischen und isometrischen Curven bei glatten Muskeln. „Der Tonus wird nicht bloss verringert durch Belastung, die den ruhenden Muskel trifft, sondern auch durch den Widerstand, den der sich contrahirende Muskel zu überwinden hat.“ (P. Schultz.) . . . . „So kommt es, dass bei isometrischem Verfahren bei sehr geringer Anfangsspannung das Präparat unmittelbar nach der Contraction und eben durch sie stark gedehnt wird, viel stärker als durch eine isotonische Contraction bei gleicher Anfangsspannung. Und diese Dehnung ist bei isotonischem Regime wieder stärker, wenn die Muskeln gegen eine starke Feder arbeiten, als gegen eine schwache.“ (P. Schultz.)

Uebrigens ist von Schenk auch für den quergestreiften Muskel der Satz aufgestellt worden, „dass die Spannung die Erschlaffung



des Muskels beschleunigt, und zwar nicht nur den mechanischen Vorgang der Erschlaffung, sondern auch den chemischen Process, der nach A. Fick's Hypothese den mechanischen Vorgang der Erschlaffung verursacht. Desgleichen wurde auch Gotschlich bei seinen Untersuchungen über die sogen. „thermische Dauerverkürzung“ am Sartorius des Frosches zu dem Schlusse geführt, dass der Dehnung durch verstärkte Belastung des verkürzten Muskels eine „restituierende Wirkung“ zukommt, indem dadurch die auch spontan langsam erfolgende Erschlaffung beschleunigt und so der Muskel wieder annähernd zum Normalzustande zurückgeführt wird.

Man sieht, dass der Tonusbegriff ein viel complexerer ist, als man noch vielfach annimmt, und dass es nicht angeht, ihn einfach als einen „Zustand stetiger Erregung“ zu definiren. Richtiger würde man sagen: Tonus ist in Bezug auf den Muskel ein Zustand beharrender Verkürzung, welcher nur zum Theil auf Dauererregung seitens nervöser Centren beruht, anderentheils aber dadurch verursacht wird, dass im contrahirten Muskel jene (activen) Vorgänge, welche sonst Erschlaffung und Wiederverlängerung bewirken, nicht oder nur in unvollkommener Weise zu einer Lösung der durch die vorausgehende Erregung gesetzten Veränderungen der Muskelsubstanz führen. In diesem Sinne darf man daher wohl einen gewissen Antheil des Tonus (den „Substanztonus“ von P. Schultz) als „eine andere Form der Ruhe“ bezeichnen.

Auch bei quergestreiften Muskeln gibt es bekanntlich Zustände, wo bei völliger Integrität der contractorischen Vorgänge die Erschlaffung verzögert oder zeitweise ganz aufgehoben ist. Man spricht dann wohl im Gegensatz zu einer tetanischen, durch eine rasche Folge von Einzelreizen verursachten Verkürzung von einer „tonischen“ Dauercontraction. Eine solche kann sich unter Umständen auch ganz local entwickeln; es fehlt die Reizleitung. Am bekanntesten ist wohl in dieser Hinsicht der so sehr auffallende Einfluss der Veratrinvergiftung, mit welcher auch die durch  $\text{NH}_3$  hervorgerufene Dauercontraction viel Aehnlichkeit zeigt. Wir verdanken Fr. Schenk einige für uns wichtige Angaben über das mechanische Verhalten quergestreifter Muskeln bei den genannten und ähnlichen Formen der Dauerverkürzung. Es ergab sich in Versuchen am Sartorius des Frosches, wobei abwechselnd isotonisches

und isometrisches Verfahren zur Anwendung kam, „dass die Ammoniak - Verkürzung sehr oft überhaupt keine sicher nachweisbare Spannungszunahme erkennen liess, selbst wenn der Grad der Verkürzung ungefähr der gleiche war wie bei elektrischem Tetanus und wenn letzterer eine nicht unbeträchtliche Spannung entwickelte.“ (Schenk.) Auch bei Registrirung der Dehnungcurve mittelst des Blix'schen Myographen verlief dieselbe bei  $\text{NH}_3$ -Verkürzung immer viel steiler als bei elektrischem Tetanus. „Der Ammoniakmuskel war im gegebenen Falle schon bis zur Länge des ruhenden Muskels gedehnt bei einer Belastung von 80 g, während bei elektrischem Tetanus der Muskel noch mehr als 200 g hebt.“ Ein ganz analoges Verhalten ergab sich bei Untersuchung der Veratrinverkürzung, und auch bei der Starreverkürzung war die Verkürzungskraft erheblich geringer als die des Tetanus. Man wird nicht leugnen können, dass hier ganz auffallende Analogien mit dem Verhalten des „Substanztonus“ glatter Muskelemente gegeben sind, und es liegt nahe, in allen den genannten Fällen dieselben Ursachen zur Erklärung heranzuziehen. Ausbleiben des Erschlaffungsprocesses, der auf einer Assimilation oder Regeneration der contractilen Substanz beruhen soll, sowie Mangel eines fortwährenden Kraftumsatzes würde demnach hier wie dort den „Substanztonus“ bedingen und charakterisiren.

Es ist nun allerdings sehr fraglich, ob wir es bei dem Erschlaffungsprocesse mit einem einheitlichen Vorgang zu thun haben. Dass es sich dabei wesentlich um eine Regeneration, d. h. eine Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes der contractilen Substanz, handelt, ist ja selbstverständlich. Es fragt sich nur, was dabei das Wesentliche ist. Leider sind wir noch immer nicht in der Lage, über das eigentliche Wesen des Contractionsprocesses Aufschluss zu geben. Doch lässt sich wohl mit einiger Sicherheit zweierlei behaupten. Einmal, dass der vitale Contractionsvorgang mit einer Wasserverschiebung (Quellung gewisser Theile) Hand in Hand geht, und ferner, dass wenigstens bei gewissen Formen der Contraction das Festwerden (Gerinnung) einer Eiweisssubstanz mit im Spiele ist. Von der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung und Milchsäurebildung wollen wir als nicht unmittelbar mit den Eigenschaftsänderungen des verkürzten Muskels zusammenhängend hier zunächst ganz absehen.

So oft auch schon auf die zahlreichen und tiefgehenden Analogien zwischen vitaler und Starreverkürzung hingewiesen worden

ist, und obschon z. B. Bierfreund, ein Schüler Hermann's, direct behauptet, „dass beide Acte vollständig identisch sind“, die Todtenstarre daher „eine vorübergehende Verkürzung ist, wie die gewöhnliche Contraction“, so lässt sich aus der vorliegenden Litteratur doch schwer darüber Aufschluss gewinnen, ob und welche Rolle eine „Myosingerinnung“ bei der normalen rasch vorübergehenden Verkürzung quergestreifter Muskeln spielt. L. Hermann, dem wir die meisten Aufschlüsse über den Parallelismus zwischen Starre und Contraction verdanken, steht in dem grossen Handbuch der Physiologie (1879) noch durchaus auf dem Standpunkte, dass die Contraction nichts weiter sei als eine sich schnell wieder lösende Starre. Als wesentlichster Unterschied zwischen beiden Vorgängen gilt ihm „die Vergänglichkeit des einen und die Permanenz des andern“. „Die Contraction kann nur durch beständige Fortsetzung der Reizung und unter beständigem Aufwand chemischer Spannkraft unterhalten werden; die Verkürzung der Todtenstarre bleibt ohne Weiteres bestehen.“

Irgendein zwingender Beweis dafür, dass bei einer gewöhnlichen rasch verlaufenden Contraction (Zuckung) quergestreifter Muskeln eine Gerinnung mitspielt, ist trotz alledem bis jetzt nicht geliefert und dürfte auch, wenn wirklich vorhanden, schwer zu erbringen sein. Aber selbst wenn er erbracht würde, so würde dadurch die Verkürzung der Muskelfaser noch in keiner Weise erklärt sein. Versuche, welche unter Bernstein's Leitung angestellt wurden, haben ergeben, dass es Fälle gibt, wo Gerinnung des Faserinhaltes nicht mit Verkürzung verbunden ist. Diese letztere ist durch jene allein nicht zu erklären. „Es wäre das nur denkbar, wenn zugleich eine Volumsverminderung stattfände, d. h. die Faser sowohl im Querschnitt wie in ihrer Länge abnähme.“ (Bernstein, Untersuchungen aus Halle 2. Heft.)

Wenn sich also in einem gegebenen Falle mit der Verkürzung eines Muskels ein typischer Gerinnungsvorgang verbindet, so brauchen wir diesen letzteren nicht nothwendig als die eigentliche Ursache der Contraction anzusehen. „Vielmehr muss man annehmen, dass der Contraction wie der Starre eine gemeinsame Ursache der Verkürzung zu Grunde liegt.“ (Bernstein.) Dagegen wird durch einen solchen Gerinnungsprocess unter allen Umständen die Wiederausdehnung des Muskels verzögert oder ganz gehemmt sein. Die Gerinnung ist, wie es Bernstein ausdrückt, „nicht die Ur-

sache der Verkürzung, sondern die Ursache dafür, dass die Faser nach der Verkürzung sich nicht wieder ausdehnt“.

Diese Erwägungen lassen nun den Gedanken als einen sehr naheliegenden erscheinen, dass in allen den Fällen, wo, wie insbesondere bei sehr vielen sogenannten glatten Muskeln, jede stärkere directe oder indirecte Reizung eine oft sehr lang anhaltende (tonische) Dauercontraction zur Folge hat, die sich unter Umständen überhaupt nicht mehr löst und direct in die Todtenstarre übergeht, mit der Contraction ein irgendwie gearteter Gerinnungsprocess von Eiweiss-substanzen Hand in Hand geht. Diesem Umstande wäre dann der so auffallend stark entwickelte „Tonus“ (soweit er überhaupt peripheren Ursachen entstammt) derartiger Muskeln, sowie deren für ihre normale Function so wichtige Fähigkeit zuzuschreiben, ohne beständigen Aufwand chemischer Spannkkräfte, also auch ohne Ermüdung stundenlang verkürzt zu bleiben. Eine solche Annahme erscheint um so ungezwungener, als es sicher auch bei quergestreiften Muskeln zahlreiche Uebergangszustände zwischen Contraction und typischer Starre gibt. So hält es L. Hermann (Lehrb. XI. Aufl. 1902) für gerechtfertigt, „die Verkürzungsrückstände durch abnorme Reize, Ermüdung, Absterben, Veratrin u. dgl.“, als solche aufzufassen.

Von ganz besonderem Interesse für die uns hies beschäftigende Frage sind gewisse Erfahrungen über „thermische Dauerverkürzung“, welche E. Gotschlich unter Heidenhain's Leitung am Sartorius des Frosches gemacht hat. Sie sind so recht geeignet, zu zeigen, wie der normale Verkürzungsvorgang beim quergestreiften Muskel durch alle Uebergänge mit der echten „Todtenstarre“ verbunden erscheint. Noch unterhalb jener Temperaturgrenze, bei welcher Frosch-muskel sofort wärmestarr werden ( $45-50^{\circ}\text{C.}$ ), beginnt die Verkürzung und erreicht bei  $35-38^{\circ}\text{C.}$  oft rasch einen sehr beträchtlichen Grad. Während aber bei einem vollständig wärmestarren Muskel die erreichte Verkürzung dauernd bestehen bleibt und sich selbst im Verlauf von Tagen nicht zurückbildet, ist dies stets der Fall, wenn es sich um eine durch Temperaturen unterhalb  $40^{\circ}$  bewirkte „thermische Dauerverkürzung“ handelt. Hier genügen meist einige Stunden, um Wiedererschaffung herbeizuführen. Im Uebrigen hängt der zeitliche Verlauf der Erschlaffung ganz wesentlich von der Geschwindigkeit und Dauer der vorangegangenen Erwärmung ab. „Bei schneller, kurzdauernder Erwärmung ist der absteigende

Schenkel der gezeichneten Curve (die Decrescente) eine nach oben concav gekrümmte Linie, die sich mit anfänglich grosser, aber allmählich immer mehr abnehmender Geschwindigkeit der Abscisse nähert. Nach langdauernder Einwirkung einer erhöhten Temperatur dagegen erfolgt die Annäherung des ↓ Schenkels an die Abscisse zuerst sehr langsam, dann aber mit beschleunigter Geschwindigkeit." (Gotschlich.) Die Dehnbarkeit ist im Stadium thermischer Dauerverkürzung immer sehr bedeutend vergrössert (bei schneller, kurzdauernder Erwärmung).

Es kann nach den Untersuchungen Gotschlich's keinem Zweifel unterworfen sein, dass der „thermischen Dauerverkürzung“ wie der vollendeten Wärmestarre ein und derselbe Process zu Grunde liegt, „nur dass er in einem Falle vollendet, im andern unvollendet sich darstellt. Die thermische Dauerverkürzung ist also eine qualitativ unvollendete Starre“, mit der sie durch stetige lückenlose Uebergänge verbunden ist. Daraus ergibt sich aber auch unmittelbar die weitere Folgerung, „dass die ihr zu Grunde liegenden Processe chemischer Natur sind, und zwar frühere Phasen desjenigen Processes darstellen, welcher in der Starre mit völliger Gerinnung endet.“ (Gotschlich.)

Die „Tonusmuskeln“ wären hiernach nicht als principiell, sondern nur als gradweise verschieden anzusehen. Hält man eine solche Annahme für zulässig — und ich halte sie für ungleich einfacher und natürlicher als v. Uexküll's Tonustheorie — so finden, wie ich in weiteren Mittheilungen noch zu zeigen hoffe, zahlreiche That-sachen und Erfahrungen der Physiologie glattmuskeliger Organe eine ganz einfache und befriedigende Erklärung.

Freilich bleibt das Räthsel der Wiedererschaffung unter normalen Verhältnissen nach wie vor ungelöst und wird nicht geringer, wenn wir in Fällen von stark ausgeprägtem myogenem Tonus besondere Nervenfasern statuiren (Hemmungsnerven), durch welche jene Tonuslösung activ bewirkt würde. Allein, ihm steht als ganz gleichwerthiges Räthsel die ebenfalls durch Nerven vermittelte Contraction gegenüber. Welche Ursache aber auch immer der Verkürzung einer Muskelfaser zu Grunde liegen mag, Thatsache bleibt es, dass dem Contractionsvorgang sich unter Umständen, und zwar in sehr wechselndem Grade, Gerinnung einer Eiweisssubstanz beigesellt, die sich vornehmlich als ein Hinderniss der Wiedererschaffung geltend

macht. Auch kann nicht bezweifelt werden, dass bei verschiedenen Muskeln und bei einem und demselben Muskel je nach den Bedingungen, unter welchen sich die Verkürzung vollzieht, der Gerinnungsprocess quantitativ ausserordentlich verschieden entwickelt sein kann. Man könnte sich denken, dass bei normalen rasch zuckenden Muskeln Gerinnung des Faserinhaltes überhaupt ganz ausbleibt und erst beim Absterben oder bei Ermüdung in immer zunehmendem Maasse auftritt, während bei den „Tonusmuskeln“ ein Gerinnungsvorgang als „Sperrprocess“ der Erschlaffung von vorne herein stark betheiligt ist.

Gegen eine derartige Auffassung scheint auf den ersten Blick der Umstand zu sprechen, dass, wie P. Schultz anführt, Myosin den glatten Muskeln gänzlich fehlt. „Denn aus ihnen ein spontan gerinnendes Plasma darzustellen, dessen Gerinnung sich in Kochsalzlösung oder Salmiaklösung löst, ist noch nicht gelungen.“ Aber ganz abgesehen davon, dass dies neuerdings v. Fürth thatsächlich gelungen ist, könnten ja spontan gerinnende Eiweisskörper von andern Eigenschaften darin enthalten sein.

v. Fürth benutzte die Arm- und Mantelmuskulatur von Octopoden. Durch Extraction der fein zerriebenen Muskeln mit 0,6%iger NaCl-Lösung und Auspressen wurde ein Plasma erhalten, welches beim Stehen spontan gerann. Durch Extraction der Muskulatur des Schweine- und Gänsemagens mit physiologischer Kochsalzlösung erhielt auch Velichi (1899) ein spontan gerinnendes Plasma. Im Uebrigen kommt auch v. Fürth auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ueberzeugung, „dass man keineswegs berechtigt ist, anzunehmen, dass jedem zu Muskeln differenzirten contractilen Protoplasma die gleichen Eiweisssubstanzen eigenthümlich seien“.

Man wird bei Beurteilung einer theoretischen Auffassung, wie sie im Vorstehenden entwickelt wurde, vor Allem immer im Auge behalten müssen, dass selbst ein völlig starrer Muskel (Zeitstarre) nicht todt ist, sondern unter günstigen Bedingungen wieder erregbar, und contractionsfähig gemacht werden kann.

Die Versuche von Mangold haben gezeigt, wie erstaunlich lange völlig starre Leichenmuskeln ihre Lebenseigenschaften selbst unter den ungünstigsten Umständen bewahren und aus dem Scheintodten Zustande wieder erwachen, wenn es gelingt, die Starreverkürzung wenigstens theilweise zu lösen. Ich sehe aber keinen



Grund, diese letztere mit dem „Substanztonus“ nicht wenigstens in Analogie zu stellen, wenngleich damit natürlich nicht gesagt sein soll, dass das, was den Muskel in beiden Fällen im verkürzten Zustande fixirt hält, genau derselbe Process sei.

Dass bei der Starre (Zeitstarre, Wärmestarre) Gerinnungsvorgänge betheiligt sind, kann ja nicht zweifelhaft sein, während es andererseits vorläufig doch nur als Hypothese gelten kann, inwieweit sie auch bei andersartigen Dauerverkürzungen eine Rolle spielen. Aber darauf kommt es ja zunächst auch gar nicht an, durch welche Mittel ein Muskel im Zustande der Dauerverkürzung gehalten wird, sondern nur darauf, dass dies überhaupt geschieht, ohne fortwährende Auslösung jener Processe, welche ursprünglich zur Erregung (Contraction) führten. Wir haben es offenbar bei der „Tonusmuskulatur“ mit einem ähnlichen Fall zu thun wie hinsichtlich der Fähigkeit zu rhythmischer Erregung beim Herzmuskel. Wie hier diese Fähigkeit ungleich höher entwickelt erscheint als etwa beim gewöhnlichen Skelettmuskel, und zwar im Dienste der normalen physiologischen Function, so ist auch die Neigung zur Dauerverkürzung bei den glatten Tonusmuskeln sehr viel stärker ausgeprägt und macht sich bei jeder Art der Reizung geltend, während quergestreifte Muskeln nur ausnahmsweise und unter besonderen Bedingungen eine ähnliche Zustandsänderung erfahren.

Lediglich im Hinblick auf die Verhältnisse, wie sie bei quergestreiften Skelettmuskeln gegeben sind, hat man, wie ich glaube, die Bedeutung, welche den nervösen Centren für die Innervation der contractilen Elemente zukommt, bisher von einem allzu einseitigen Standpunkte aufgefasst, indem man stets die Erregung und ihre unmittelbare Folge, die Auslösung der Contraction, in den Vordergrund rückte. Und in der That scheint es ja, als könnte man hier mit der Annahme eines solchen positiven Einflusses auskommen. Aber schon die Existenz vasodilatatorischer Nervenfasern lehrt, dass eine tonische Dauercontraction peripheren Ursprungs durch active Nervenirregung aufgehoben werden kann, und die Vermuthung liegt nahe, dass, wie ich schon in einer früheren Arbeit ausführte, ein derartiger Einfluss des Centralorganes in allen Fällen möglich ist und wirklich ausgeübt wird, wo contractile Elemente eines peripheren Tonus fähig sind. „Tonuslösung scheint hier“, wie Bethe richtig bemerkt, „eine Hauptfunction der centralen Ganglien zu sein“.

Ich möchte v. Uexküll gegenüber besonderes Gewicht darauf darauf legen, dass diese Tonuslösung, wie sicher constatirt ist, durch directe Erregung peripherer Nerven ermöglicht werden kann, wofür die Muskeln der Krebscheere das unzweideutigste Beispiel liefern. Keinesfalls aber wird man auf Grund der vorliegenden Erfahrungen dem Satze beipflichten können, „dass es niemals gelingt, in einem einfachen Nerv-Muskelpräparat durch irgendwelchen Reiz Erschlaffung der Muskeln zu erzielen, während es doch, solange noch ein Centrum zwischen Reizort und Muskel eingeschaltet ist, in den meisten Fällen spielend geräth“. v. Uexküll geht so weit, dass er vorschlägt, „die Frage nach dem Vorkommen eines zwischen Reizort und Muskel eingeschalteten Centrums in allen zweifelhaften Fällen bejahend zu entscheiden, sobald auf einen beliebigen Reiz hin eine Erschlaffung des Muskels eintritt“ (l. c. S. 307). Es ist diese Ansicht sicher ebenso wenig gerechtfertigt wie die, dass jeder periphere Tonus neurogenen Ursprungs sei. Wie es einen rein myogenen Tonus gibt, so gibt es auch wohlconstatirte Fälle, wo dieser durch directe Reizung peripherer centrifugalleitender Nerven (Hemmungsnerven) ohne zwischengeschaltete gangliöse Apparate aufgehoben und der Muskel zur Erschlaffung gebracht werden kann (Krebscheere).

Man wird bei der Lectüre von v. Uexküll's Abhandlung oft nicht recht klar darüber, inwieweit er seine Darstellung bildlich als Schema oder real als dem wirklichen Verhalten entsprechend aufgefasst wissen will. Dies gilt vor Allem auch von jenem Capitel, in welchem er als „Experimentum crucis“ seiner Theorie den „Tonusfang“ beschreibt. Dem Schema entsprechend wird der Nerv als ein Rohr mit festen Wandungen angesehen, welches nach dem Muskel zu mit einer dünnen, nachgiebigen Membran abgeschlossen ist, das aber nach dem Centrum zu sich frei öffnet. „In diesem Rohr kann sich der Tonus frei bewegen, sowohl Druckwellen fortpflanzen wie sich seiner Menge nach verschieben. Aber weder entsteht der Tonus hier, noch wird er hier verbraucht. Ein Schnitt durch den Nerven wirkt wie das Abklemmen des Rohres. In die Luft kann der Tonus nicht abfließen.“ (l. c. S. 301.) Je nach dem im (Nerven-)Rohre herrschenden Druck wird die Verschlussmembran nach dem Muskel zu mehr oder weniger vorgetrieben, was „sich in der wechselnden Länge des Muskels getreulich kundgibt“. „Gelingt es nun, vor dem



Abklemmen des Rohres (Durchschneidung des Nerven) von dem Centrum aus möglichst viel Tonus in das Rohr hineinzupressen, so muss dieser Tonus im Rohre stecken bleiben und sich durch eine dauernde Verkürzung des Muskels kundthun.“ . . . . „Wenn uns das aber gelingen sollte, dann haben wir“, so fährt v. Uexküll fort, „damit einen positiven Beweis erbracht, dass im Nerven nicht bloss unfassbare Zustandsänderungen, die wir Erregungen nannten, entlang gleiten, sondern dass der Nerv einen wirklichen Inhalt besitzt, bei dem wir nicht allein von Druck, sondern auch von Menge reden dürfen, — den Tonus.“

Ich bin fest überzeugt, dass Niemand, welcher die gleich zu erwähnende relativ einfache Thatsache kennen lernt, um welche es sich beim „Tonusfang“ handelt, darauf verfallen würde, sie als eine der wesentlichsten Grundlagen zu betrachten, auf welchen v. Uexküll seine sonderbare Theorie aufbaute. Es handelt sich also, kurz gesagt, darum, dass sowohl die Retractoren wie die Hautmuskeln von Sipunculus sich nicht oder nur wenig wieder verlängern, wenn nach vorhergehender, möglichst allgemeiner Reizung des Thieres die centrale Ganglienkette entfernt wird und die Muskeln daher von ihren Centren getrennt sind. „Wir haben es in der Hand, sowohl die Retractoren wie die Hautmuskulatur in einem beliebigen Contractionszustand festzulegen. Je stärker und allgemeiner wir vorher reizen, um so stärker wird die dauernde Contraction sein.“ Bei normal entwickeltem mässigem Tonus wirkt dagegen erfahrungsgemäss die Durchschneidung der zugehörigen Nerven, also Trennung vom Centrum deutlich erschlaffend. Ich gebe gern zu, dass wir zur Zeit noch recht wenig über das eigentliche Wesen der Erregung wissen, die sich im Nerven fortpflanzt und im Erfolgsorgan bestimmte materielle Veränderungen hervorruft, halte es aber auf der anderen Seite immer noch für die unzweideutigste Ausdrucksweise, wenn man die letzterwähnte Erscheinung der Erschlaffung von Muskeln nach Nervendurchschneidung darauf zurückführt, dass es sich dabei um die Absperrung von Erregungsimpulsen handelt, die von einem Centrum aus auf der Bahn centrifugalleitender (motorischer) Nerven dem Muskel als contractilem Endapparat zugeführt wurden. Wenn nun aber dieselbe Durtrennung der Nerven keine oder nur eine partielle Erschlaffung herbeiführt, nachdem vorher durch starke Reize die Muskeln in maximale Contraction versetzt wurden, so kann ich hierin in keiner Weise eine Nöthigung zu „einer neuen Auffassung über die Erregung“ erblicken.

Noch weniger scheint mir die Vorstellung berechtigt zu sein, dass hier im peripheren Nerv-Muskelpräparat ein materielles Etwas, ein „wirklicher Inhalt“ des Nerven abgefangen wurde, eben das, was v. Uexküll den Tonus nennt.

Wenn ich den Sinn der betreffenden Auseinandersetzungen richtig aufgefasst habe, so scheint v. Uexküll der Meinung zu sein, dass eine solche Dauercontraction der Muskeln nur dann eintritt, wenn vor der Durchschneidung der Nerven resp. Ausrottung des Centralnervensystems die „möglichst allgemeine“ Reizung des Thieres stattgefunden hat, denn nur so wird es ja möglich, „vor dem Abklemmen von dem Centrum aus möglichst viel Tonus in das Rohr (den Nerven) hineinzupressen“. Es lässt sich aber leicht zeigen, dass es dieser Vorbedingung keineswegs bedarf, um das gewünschte Resultat zu erzielen. Es liegt in der Natur der betreffenden Muskeln selbst begründet, dass sie bei hinreichend starker Erregung nur unvollkommen wieder erschlaffen, ob dieselbe nun direct oder vom Nerven (resp. den Centren) aus bewirkt wurde. Man narkotisiere einen Regenwurm mit 4 %igem Alkohol und extirpiere dann nach Eröffnung des Thieres den Bauchstrang, so wird man sich leicht überzeugen, dass mechanische oder elektrische Reize auch dann noch wohlgeeignet sind, einen dauernden (tonischen) Contractionszustand herbeizuführen.

Eine Form, in welcher derselbe Versuch vielleicht noch überzeugender wirkt, ist die folgende: Man bringe einen unversehrten Wurm zunächst in eine Atropinlösung von 0,05 : 10 und dann nach 3—4 Stunden für kurze Zeit in eine 2 %ige Cocainlösung. Es tritt eine vollständige Lähmung des Nervensystems ein, die sich einerseits in einer totalen Erschlaffung sowohl der Ring- wie Längsmuskulatur äussert, andererseits aber auch im völligen Ausbleiben reflectorischer Contraktionen bei örtlicher Reizung, etwa mit der Spitze einer Nadel. Lässt man aber irgendwo in der Continuität des Wurmkörpers starke Inductionsströme einwirken, so bildet sich, hauptsächlich durch Contraction der Längsmuskeln, sofort ein stark vorspringender, harter Wulst, der sehr lange bestehen bleibt und jeder Dehnung zunächst einen bedeutenden Widerstand entgegensetzt. Ohne alle Schwierigkeit gelingt es in einem solchen Falle, die durch die tetanisirende Reizung bewirkte tonische Dauercontraction graphisch zu verzeichnen, und es sind derartige Curven

in mancher Beziehung von Interesse. P. Schultz gibt an, dass „die charakteristische Gestalt der isotonischen Tetanuscurve der frischen, unermüdeten längsgestreiften (glatten) Muskeln (des Froschmagens) darin besteht, dass, nachdem die Curve steil ansteigend ihren Höhepunkt erreicht hat, sie unter Bildung eines plateau-ähnlichen Gipfels alsbald wieder steil absinkt, aber nur auf eine kurze Strecke, und dann weiterhin auf der erreichten Höhe unter nur ganz allmählichem Abfall sich hält; beim Aufhören der Reizung erfolgt zuerst ein ganz kurzes, jähes Absinken, das weiterhin in eine ganz allmähliche Annäherung an die Abscisse übergeht“ (P. Schultz l. c. S. 94). Er schlägt vor, den Anstieg mit dem Gipfel als einleitende Contraction den darauffolgenden flachen Theil als Dauercontraction, und den Theil nach Aufhören des Reizes als abfallenden Theil zu bezeichnen. Mit Zunahme der Reizfrequenz treten gewisse Veränderungen der Curven ein, die sich vor Allem in einem steileren Ansteigen und schärferen Absetzen der einleitenden Contraction und andererseits in einem rascheren, bisweilen sogar sehr schnellen Abfall der Dauercontraction äussern. Demgegenüber sehen wir in unserem Falle bei hoher Frequenz und Intensität der Einzelreize (Wagner'scher Hammer, zur Berührung genäherte oder halb übergeschobene Rollen) die Tetanuscurve langsam ansteigen, sich auf der schliesslich erreichten Höhe aber sehr lange erhalten, auch wenn die Reizung schon längst aufgehört hat. Nur ganz allmählich tritt bei schwacher Belastung (etwa 2 g) eine theilweise Wiederverlängerung der Muskeln ein. Es vergehen darüber viele Minuten, ohne dass in der Mehrzahl der Fälle die ursprüngliche Länge wieder erreicht wird. Mit gleichem Rechte wie hier kann man von einem peripheren, myogenen Tonus wohl auch beim Muschelschliessmuskel sprechen (Anodonta, Unio); ja, es dürfte vielleicht überhaupt kein für das Studium der tonischen Contractionserscheinungen geeigneteres Object aufzufinden sein. Unmittelbar nach Herstellung eines Präparates, wie ich es schon vor langen Jahren zum Zwecke des Studiums der elektrischen Reizerscheinungen am (hinteren) Schliessmuskel angegeben habe, findet man denselben so stark tonisch verkürzt, dass er nicht nur dem kräftigen Zuge des noch erhaltenen Schlossbandes Widerstand leistet, sondern ausserdem noch eine an sich nicht unbedeutende Belastung (20 g und mehr) ohne merkliche Dehnung erträgt.

Es dauert immer sehr lange, ehe die Erschlaffung so weit vor-

geschritten ist, dass man mit Erfolg einen Reizversuch unternehmen kann. Auch hier wird die Erschlaffung ganz wesentlich durch Spannung des Muskels befördert. Aber selbst nach vielen Stunden lässt sich noch immer das Vorhandensein eines gewissen „Tonus“ constatiren, gleichgültig ob, das Visceralganglion erhalten ist oder nicht. Sobald man die Insertion eines noch lebenden Muskels an der einen Seite löst, contrahirt sich derselbe allmählich noch um mehr als die Hälfte der Länge, welche er bei ganz geschlossener Schaaale hat. Lässt man ein Präparat während mehreren Stunden bei mittlerer Temperatur in der bei Herstellung desselben gewonnenen Flüssigkeit liegen, so lässt sich diese allmähliche Erschlaffung leicht constatiren. Während es anfangs eines ziemlich bedeutenden Kraftaufwandes bedarf, um die Schalenhälften von einander zu entfernen und eine merkliche Verlängerung des Muskels herbeizuführen, gelingt dies später immer leichter, und nach Verlauf von 3—4 Stunden vermag bisweilen schon eine Belastung von kaum 10 g eine fast maximale Dehnung des Muskels zu bewirken. Unter denselben Bedingungen beginnt dagegen die Erschlaffung fast momentan und erreicht rasch einen verhältnissmässig hohen Grad, wenn man das Präparat in Wasser von etwa 30° C. taucht. Bisweilen gelingt es dann, durch darauffolgende Abkühlung (Eintauchen in Eiswasser) wieder eine so beträchtliche Verkürzung des Muskels herbeizuführen, dass man dieselbe als den Ausdruck einer nahezu vollständigen Wiederherstellung des anfänglichen Tonus betrachten darf. Zum guten Theil ist der so auffallend starke „Tonus“ des frisch präparirten Muskels die Folge der mit der Herstellung des Präparates nothwendig verbundenen mechanischen Reize (Erschütterung). Es lässt sich wenigstens leicht zeigen, dass ein durch längere Ruhe bereits erschlaffter Muskel sich, wenn auch nur für kürzere Zeit, wieder ziemlich kräftig contrahirt, sobald er durch eine länger fortgesetzte Erschütterung der Schalen mechanisch gereizt wird.

Obschon ich die angeführten Thatsachen für völlig beweisend für die Existenz eines myogenen Tonus bei Würmern und Mollusken halte, möchte ich doch noch ausdrücklich darauf hinweisen, dass ein gleichartiges Verhalten der Hautmuskeln beim Regenwurm auch in dem Falle hervortritt, wenn man in der Weise von Friedländer operirt, d. h. einfach ein längeres Stück der Ganglienkette extirpirt und die Verheilung abwartet. Reizt man dann die betreffende Strecke mit Inductionsströmen tetanisirend, so verharret sie darauf in lang anhaltender

Verkürzung, und es entsteht in Folge dessen ein beiderseits stark vorspringender, harter Wulst. Oft reissen bei noch nicht genügender Verheilung der Längswunde die Schnittträger in Folge der Reizung und der dadurch bewirkten starken Contraction der Ringmuskeln wieder auf, so dass die Wunde weit klafft. Da dieser Erfolg auch noch nach Monaten eintritt, wo man wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit eine Degeneration der peripheren Nerven annehmen darf, so möchte die Behauptung nicht unbegründet erscheinen, dass es sich hier um ein rein muskuläres Phänomen handelt, an welchem die Nervenfasern keinen Antheil haben.

Jedenfalls geht aus dem allen hervor, dass zur Tonusentwicklung keineswegs die Reizung der „Repräsentanten“ erforderlich ist.

Es ist aber noch ein Anderes, was bei derartigen Versuchen sofort auffällt, nämlich das ganz verschiedene Verhalten der entnervten und der noch normal unter dem Einfluss des Centralnervensystemes stehenden Segmente des Wurmkörpers gegen gleichstarke elektrische Reizung. Dort ein lange beharrender Zustand dauernder Verkürzung, hier dagegen ein rascher Wechsel von Contraction und Erschlaffung, wie er der normalen Peristaltik zu Grunde liegt.

Verwendet man zur Reizung eines normalen nicht-narkotisirten Wurmes übermässig starke Inductionsströme (ganz übergeschobene Rollen), und lässt man dieselben mehrere Secunden auf eine und dieselbe Stelle einwirken, so bleibt dieselbe zunächst allerdings auch stark contrahirt und erscheint weisslich-trübe, aber schon nach kurzer Zeit erschlaffen auch dann die Muskeln, und man sieht ein lebhaftes Spiel von Contraction und Erschlaffung der Ringmuskeln sich entwickeln, wobei freilich die normale regelmässige Aufeinanderfolge (Coordination) noch lange gestört bleibt und bald dieses, bald jenes Segment in ganz regelloser Weise betroffen wird. Schwächt man aber die Reizung nur wenig ab, so tritt fast sofort nach deren Beendigung wieder normale Peristaltik ein.

Dieselben Muskeln, welche, dem Einfluss des Nervensystems entzogen (durch Narkose oder Durchschneidung) jede stärkere Reizung mit einer ausserordentlich lang anhaltenden, starreähnlichen Contraction beantworten, zeigen also das beweglichste Wechselspiel von Thätigkeit und Ruhe, wenn sie noch normal innervirt den gleichen Bedingungen ausgesetzt werden. Es ist leicht ersichtlich, dass der Unterschied hauptsächlich darin begründet liegt, dass im einen Falle

die durch den Reiz bewirkte Contraction der Muskelemente als eine beharrende Zustandsänderung hervortritt, während anderenfalls eine mehr oder weniger rasche, oft fast momentane Wiedererschaffung durch Vermittlung des Nervensystems bewirkt wird. Der Gedanke, dass es sich hier um eine directe, durch besondere centrifugalleitende Nervenfasern herbeigeführte Beförderung der der Erschlaffung und Wiederverlängerung des verkürzten Muskels zu Grunde liegenden Prozesse handelt, erscheint, wie ich glaube, um so näherliegend, als die Existenz solcher „Hemmungsnerven“ durch das Verhalten der Scheerenmuskeln des Krebses in ganz einwandfreier Weise bewiesen wird.

Ich muss auf diese Thatsache um so grösseren Nachdruck legen, als sie keineswegs vereinzelt dasteht, indem Pawlow schon viel früher (Pflüger's Archiv 1885) den, wie mir scheint, völlig einwandfreien Nachweis geliefert hat, dass auch der unter Umständen so ausserordentlich starke und tagelang anhaltende „Tonus“ der Schliessmuskeln bei Anodonta durch Nervenreizung zum Schwinden gebracht werden kann. Dadurch, dass die freilich sehr kurzen und schwer zugänglichen vom Ganglion in den (hinteren) Schliessmuskel eintretenden Nervenstämmchen an ihrer Eintrittsstelle in denselben gereizt wurden, liess sich oft ein maximal entwickelter Tonus in maximale Atonie umwandeln. Da nun der Muskel selbst keinerlei Ganglienzellen enthält, so ergibt sich, dass die Reizung der präganglionären Verbindungsnervenstränge „nicht dadurch Erschlaffung des Muskels herbeiführt, dass sie das Ganglion ausser Function setzt. Die hier in Betracht kommenden Nervenfasern müssen vielmehr direct auf den Muskel einwirken, indem sie durch ihre Thätigkeit in demselben einen Vorgang einleiten, welcher zu schneller Abnahme des Tonus führt.“ Noch einwandfreier, weil ohne jede Mitbetheiligung directer Muskelreizung ausführbar, gestalteten sich die Versuche am vorderen Schliessmuskel. Zu diesem verlaufen von den entsprechenden Ganglien Nervenfädchen von etwa 8 mm Länge, welche der Reizung zugänglich gemacht werden können<sup>1)</sup>.

---

1) Sollte nicht auch vielleicht der so auffallende Unterschied im Verhalten glatter Muskeln von Kalt- und Warmblütern und speciell der Erschlaffung der ersteren bei Erwärmung (das Schwinden des Substanztonus) auf dem Vorhandensein direct erschlaffender Nerven beruhen? Hat doch Grützner gezeigt, dass wenigstens gewisse Hemmungsfasern (Vasodilatoren der Haut) durch Wärme



Wie schon früher angedeutet wurde, steht Uexküll auch in dieser Hinsicht auf einem ganz entgegengesetzten Standpunkt, indem er den Satz aufstellt: „Nur ein Centrum vermag Erschlaffung in seinen Gefolgs Muskeln hervorzurufen.“ In dieser Form würde der Satz nun kaum irgendwelche Bedenken erregen, denn unter normalen Verhältnissen werden Muskeln ja thatsächlich nur von einem Centrum aus beeinflusst, ob im Sinne einer Contraction oder einer Erschlaffung. v. Uexküll meint aber eigentlich, dass in jedem Falle, wenn durch Reizung eines peripheren Nerven in zugehörigen Muskeln Erschlaffung bewirkt wird, zwischen der Reizstelle und den Muskeln ein „Centrum“ gelegen sein müsse. Er leugnet also principiell die Existenz von peripheren Hemmungsfasern, die mit dem Muskel direct zusammenhängen, deren Existenz ihm schon desshalb „sehr zweifelhaft“ erscheint, weil „es niemals gelingt, durch Reizung eines rein motorischen Nerven Erschlaffung zu erhalten“.

Zu diesen eigenartigen Folgerungen gab v. Uexküll eine Beobachtung an *Sipunculus* Anlass, deren Deutung wieder überaus künstlich und gezwungen ist.

Reizt man local eine Stelle des Hautmuskelschlauches beim unversehrten Thier, so erfolgt an der Reizstelle eine (reflectorische) locale Erschlaffung (Verminderung des Tonus, „Tonusfall“). „Es bildet sich eine ringförmige Vorwölbung der erschlafften Muskulatur, die dem Binnendrucke geringen Widerstand entgegensetzt. Das Auftreten eines Ringwulstes dient dazu, Fremdkörper abzustreifen, deren Druck als Reiz wirkt. Der Fremdkörper rutscht von dem Berge herab, um im Thal einen neuen Berg hervorzurufen, der ihn immer weiter schiebt.“ Diese locale Muskeler schlaffung bleibt aus und macht einer Contraction Platz, wenn man den Bauchstrang nahe dem Reizorte durchschneidet. „Also das Mitspielen von Centren, die gar nicht im Reflexbogen eingeschaltet sind, ist ausschlaggebend dafür, ob im Muskel eine Contraction oder eine Hemmung eintreten wird. . . . In dem einen Falle sind noch ein paar abliegende Centren vorhanden, die auch Erregungen erhalten; im anderen Falle ist der Weg für diese secundäre Erregung abgeschnitten. Nach der

---

erregt werden, während motorische Fasern unter gleichen Umständen nicht reagieren. Ich habe bisher leider nicht Gelegenheit gefunden, diesen Gedanken an hierzu möglicher Weise geeigneten Objecten zu prüfen.

bisherigen Auffassung liegt kein Grund vor, warum die Hemmungsfasern nicht auch im zweiten Falle ansprechen sollten.“ (v. Uexküll.) v. Uexküll entwickelt dann eine Erklärung der beobachteten Erscheinung, in der ich nicht viel mehr zu sehen vermag als eine bilderreiche Umschreibung der Thatsachen. „Auf einen Reiz hin entsteht in der Partie des Bauchstranges, in die der centripetale Nerv mündet, eine starke explosionsartige Tonusentwicklung. Diese erzeugt einen allgemeinen Seitendruck, während die Menge rasch abfließt. Auf den Druck hin antworten die Repräsentanten mit einem Tonusfall und mit einer Erschlaffung ihrer Gefolgs Muskeln. Die Menge des neuentstandenen Tonus fließt unterdessen ab und tritt, sobald ihr der Weg versperrt wird (Durchschneidung des Bauchstranges) seitlich in den nächsten Repräsentanten ein; hier ruft sie eine Tonussteigerung hervor, die die Muskeln zur Contraction bringt.

Ist der Tonusmenge gleich von Anfang an der Weg versperrt worden (Durchschneidung der Ganglienkette in der Nähe der Reizstelle), so tritt sie gleich in die ersten Repräsentanten ein und ruft anstatt Erschlaffung Contraction in den Gefolgs Muskeln hervor. . . . Tonusdruck ruft also im Repräsentanten einen Tonusfall hervor, dagegen Tonusmenge eine Tonussteigerung.“ (v. Uexküll.) Wenn ich mir auch immer wieder sage, dass alles dies nur ein Schema sein soll, ein Bild, unter dem sich ein physiologischer Vorgang klarer gestalten soll, so kann ich doch die Gefahr nicht unterschätzen, dass dadurch Vorstellungen wachgerufen werden, welche der Wirklichkeit in keiner Weise entsprechen und, wie v. Uexküll selbst hervorhebt, nicht einmal heuristischen Werth besitzen. Auf Grund einer derartigen Theorie „lässt sich auf gar keine Thatsache schliessen, sondern diese müssen jede einzeln durch die Untersuchung festgestellt werden“. Was für den Sipunculus gilt, das gilt schon nicht mehr für sonst ganz ähnlich gebaute Würmer, und es werden hier sofort eingreifende Aenderungen der Theorie erforderlich. Ich kann daher auch nicht einmal zugeben, dass man — was v. Uexküll seinem Tonus-schema eigentlich allein nachrühmt — mit ihm bequem arbeiten könne. Die Reactionen des Nervensystemes, auch auf der niedersten Stufe seiner Entwicklung, lassen sich nach meiner Ueberzeugung eben nicht auf ein grob mechanisches Schema zurückführen, sondern sie sind nur zu begreifen aus den unendlich wechsellvollen Be-



dingungen, unter welchen sich das Leben eines Thieres abspielt, aus der „Lebensweise“. So wenig wie sich die Erscheinung des „Tonusthales“, der „Entgleisung“ oder der „Rückstauung“ des Tonus am Regenwurm oder Blutegel nachahmen lässt, so wenig gelingt es auch unter entsprechenden Bedingungen, hier eine locale Erschlaffung der Muskeln bei örtlich begrenzter Reizung zu erzielen. Ich könnte mir aber denken, dass, wenn man von rein biologischen Gesichtspunkten ausgeht, die Eigenschaft des Hautmuskelschlauches von *Sipunculus*, auf directe Reizung hin local zu erschlaffen, ihren guten Grund hat.

Wenn dieser Wurm, dessen Hauptthätigkeit das Bohren ist, „alle Eigenschaften einer hydraulischen Bohrmaschine“ zeigt, und es vor Allem auf die durch antiperistaltisch (von hinten nach vorn) fortschreitende Contraction bewirkte Steigerung des Binnen-druckes im Vorderthier und dadurch bewirkte Steifung und Festigkeit ankommt, durch welche ein Eindringen in den Sand ermöglicht wird, so erscheint es zweckmässig, wenn diese Theile des Muskelschlauches in Folge des mechanischen Reizes der Umgebung zunächst erschlaffen. Beim Regenwurm, der sich ja auch einbohrt, hätte eine solche Eigenthümlichkeit keinen Sinn, denn hier handelt es sich um ein ganz anderes mechanisches Princip der Vorwärtsbewegung.

Wenn man die Beschreibung jener localen Erschlaffung des Hautmuskelschlauches von *Sipunculus* bei v. Uexküll liest, so drängt sich wohl Jedem fast unwillkürlich der Vergleich mit der bekannten localen Diastole am Froschherzen auf, die ja ebenfalls einer durch Reizung bewirkten örtlichen Erschlaffung der contrahirten Muskeln ihre Entstehung verdankt. Es liegt die Frage nahe, ob auch die Entstehungsbedingungen der Erscheinung in beiden Fällen die gleichen sind. Beim *Sipunculus* handelt es sich nach v. Uexküll um einen typischen Reflexvorgang, dessen Zustandekommen an die Existenz eines Centrums geknüpft ist. Beim Herzen ist man wohl ziemlich allgemein der Meinung, dass die locale Diastole durch directe Erregung der Muskeln (Nerven?) bewirkt wird. Es wäre immerhin zu prüfen, ob in Fällen, wo nach Exstirpation des Centralnervensystemes sich ein mässiger Tonus entwickelt hat, nicht doch auch noch bei *Sipunculus* eine locale Erschlaffung zu erzielen ist. Aber auch wenn dem nicht so wäre, lässt sich meiner Meinung nach aus dem Umstande, dass ein Reflexcentrum eine veränderte Reaction zeigt, wenn in dessen unmittelbarer Nähe

andere Theile des Centralorganes zerstört oder gereizt werden, kaum etwas Anderes folgern, als was man in unzähligen anderen Fällen auch beobachtet, nämlich das Vorhandensein einer im einzelnen sehr verschieden gearteten Wechselwirkung benachbarter, unter Umständen aber auch sehr weit von einander abliegender Theile des Centralnervensystems. Es geht nicht an, hier in schematischer Weise zu verfahren, sondern es muss, wie v. Uexküll ganz richtig sagt, jede einzelne Thatsache durch die Untersuchung festgestellt werden. So wenig wie die Ausbreitung (Irradiation) der Erregung im Centralorgan auf Bahnen erfolgt, die unveränderlich durch die einmal gegebene anatomische Verkettung der Elemente festgelegt wären, so wenig lässt sich dieselbe andererseits auch auf irgendein einfaches mechanisches Princip zurückführen. Der Stempel einer specifischen Reactionsweise wird dem gesamten Nervensystem in jedem einzelnen Falle lediglich durch die biologischen Verhältnisse aufgedrückt.

Auch wenn man sich auf den Standpunkt der bisher geltenden Theorien stellt, käme man nicht in Verlegenheit, die von v. Uexküll beobachtete reflectorische Erschlaffung (Hemmung) bei Sipunculus zu „erklären“. „Am sichersten und regelmässigsten erfüllt ein Centrum eine bestimmte Reflexfunction, wenn aller Zusammenhang desselben mit anderen Centren aufgehoben wird.“ So äusserte sich Goltz schon vor langer Zeit bei einer Kritik der Setschenowschen Theorie der „Hemmungscentren“. Er vertritt die Anschauung, dass ein Centrum, welches einen bestimmten Reflexact vermittelt, an Erregbarkeit für diesen einbüsst, wenn es gleichzeitig von irgendwelchen anderen Nervenbahnen aus, die an jenem Reflexact nicht betheiligt sind, in Erregung versetzt wird. Demgemäss wäre, wie es H. E. Hering jüngst ausgedrückt hat (Ergebnisse d. Physiol. I Jahrg. 2. S. 516), „Hemmung auch Erregung, aber eine andere Erregungen störende Erregung“. Ich würde eine solche Auffassung, die ja freilich auch keine Erklärung ist, trotz oder vielleicht gerade wegen ihrer minderen Sinnfälligkeit immer noch der v. Uexküllschen Theorie weit vorziehen, weil sie die Vorstellungen nicht in ganz concrete, starre Formen zwingt und es gestattet, eine grosse Zahl im Einzelnen sehr verschiedenartiger Erscheinungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu betrachten.

Man hat, wie mir scheint, bei der theoretischen Beurtheilung von Hemmungsvorgängen bisher viel zu wenig darauf geachtet, welcher Art die zu hemmende (d. h. zu beseitigende) Zustands-

änderung eines Muskels resp. einer Muskelgruppe im gegebenen Falle ist. Man hat vor Allem nicht genügend betont, dass ein tonischer Contractionszustand sowohl centralen wie peripheren Ursprungs sein kann und letzterenfalls wieder entweder rein myogen oder durch periphere Nervenapparate vermittelt (neurogen). Nun ist es klar, dass ein centraler Tonus nur dadurch aufgehoben werden kann, dass die Erregungsimpulse, welche von tonisch erregten Centren ausgehen, von den Muskeln abgeblendet werden. Sieht man ab von der Durchschneidung der betreffenden centrifugalleitenden (motorischen) Nerven, so kann dies offenbar nur so geschehen, dass das Centrum selbst gehemmt wird, „ob nun der Ausgangspunkt der hemmenden Erregung das periphere Endorgan eines centripetalleitenden Nerven oder ein Ort des centralen Nervensystems selbst ist“ (intracentrale Hemmung, H. E. Hering). Soweit jedoch eine tonische Muskelverkürzung peripheren Ursprungs ist, kann sie, soviel ich sehe, nur dadurch mit genügender Raschheit wieder beseitigt werden, dass von Seite des Centralorganes durch Vermittlung besonderer Nerven (Hemmungsfasern) diejenigen Veränderungen im Muskel rückgängig gemacht werden, welche der Dauerverkürzung zu Grunde liegen. Man darf erwarten, dass derartige periphere Hemmungsvorgänge in allen den Fällen eine grosse Rolle spielen werden, wo peripherer Tonus in ausgeprägter Weise vorhanden ist. Dabei ist es offenbar principiell gleichgültig, ob derartige Nerven auf die Muskeln direct oder auf periphere Nervenapparate wirken, von welcher letzteren aus jene in tonischer Verkürzung erhalten werden. Man sieht daher, dass eine durch das Centralnervensystem vermittelte (reflectorische) Hemmung in zweifach verschiedener Weise zu Stande kommen kann, ein Mal durch Aufhebung eines centralen Erregungszustandes motorischer Nerven (intracentrale Hemmung im obigen Sinne) und zweitens durch Erregung des centralen Ursprungs centrifugalleitender Hemmungsfasern. Für den ersteren Modus liefern die in letzter Zeit namentlich von Sherrington und H. E. Hering studirten antagonistischen Reflexe zahlreiche Beispiele, während alle jene Wirkungen, welche man zur Zeit als durch echte periphere Hemmungsnerven vermittelt ansieht, der zweiten Gruppe zuzurechnen sind.

Auch gewisse Hemmungserscheinungen, welche man gelegentlich am Regenwurm beobachtet, bin ich geneigt in dem letzteren Sinne

zu deuten, und zwar hauptsächlich aus dem Grunde, weil hier der normaler Weise stets vorhandene, wenn auch gradweise sehr verschieden entwickelte Tonus des Hautmuskelschlauches erfahrungsgemäss nicht ausschliesslich centralen Ursprungs ist. Nur unter dieser Voraussetzung scheint es mir möglich, jene so auffallend rasche Lösung künstlich herbeigeführter Dauercontractionen bei noch erhaltenem Nervensystem und ihr Fortbestehen im anderen Falle befriedigend zu erklären.

Wenn man Würmer in der früher angegebenen Weise mit Alkohol oder Atropin und Cocain narkotisiert, so kommt es gelegentlich vor, dass einzelne Körpersegmente oder eine kleine Gruppe von solchen durch eine länger anhaltende Contraction der Ringmuskeln sich einschnüren. Lässt man nun in einem solchen Falle einen leichten mechanischen Reiz auf eine solche Stelle einwirken (es genügt eine leise streifende Berührung), so sieht man die Ringmuskeln des betreffenden Segmentes in der Regel sofort erschlaffen, während sich die Längsmuskeln in der entsprechenden Ausdehnung contrahiren. Man hat es also hier offenbar auch mit einem antagonistischen Reflexvorgang zu thun, dessen Beziehung zu den normalen Bewegungen des Thieres nicht schwer zu durchblicken ist. Es wurde gezeigt, dass das peristaltische Vorwärtskriechen (resp. Einbohren) des Wurmes stets mit einer von Segment zu Segment fortschreitenden Contraction der Ringmuskeln beginnt, wobei, wie es scheint, die Längsmuskeln erschlaffen. Erst wenn sich die so entstehende Verdünnungswelle über eine mehr oder weniger grosse Reihe von Segmenten ausgebreitet hat, beginnt am Ausgangspunkt der Peristaltik unter gleichzeitiger Erschlaffung der Ringmuskeln die Verkürzung der Längsmuskeln. Es kann nicht bezweifelt werden, dass als primäre auslösende Ursachen des ganzen Bewegungsvorganges ein Reiz wirkt, welcher entweder vom Gehirnganglion (spontan) ausgeht oder von aussen her irgendwo das Thier trifft. Solange nun die Verdickungswelle nicht entwickelt ist — was immer geraume Zeit dauert —, dürfte das peristaltische Fortschreiten der Verdünnungswelle im Wesentlichen darauf beruhen, dass sich unabhängig von centripetal geleiteten Erregungen ein nervöser Impuls längs des Bauchstranges von Ganglion zu Ganglion fortpflanzt und die zugehörigen Muskeln entsprechend beeinflusst. Wie gezeigt wurde, kann unter Umständen auf weite Strecken hin die centrale Ganglienkette die Locomotion der einer

coordinirten Peristaltik zu Grunde liegenden Erregungsimpulse allein übernehmen, ganz unabhängig davon, ob die zugehörigen Muskeln, sowie auch die Epidermis noch lebendig sind oder nicht.

Mit der Entwicklung der Verdickungswelle kommt aber unter normalen Verhältnissen ein neues Moment hinzu, welches das weitere Fortschreiten der voraneilenden Verdünnungswelle unterstützt und fördert, nämlich die durch die Contraction der Längsmuskeln bewirkte passive Dehnung der weiter folgenden Segmente, die, wie gezeigt wurde, ihrerseits als auslösender Reiz für die Contraction der Ringmuskeln (resp. Erschlaffung der Längsmuskeln) wirkt. An einem freihängenden, nur durch das eigene Gewicht belasteten Wurmpräparat lässt sich leicht zeigen, wie bei einem gewissen Grade der Dehnung an der davon am stärksten betroffenen Stelle eine Verdünnungswelle beginnt, die also in diesem Falle lediglich reflectorisch ausgelöst wird.

Fassen wir Alles zusammen, so lässt sich also bezüglich der normalen Fortleitung der zu geordneter peristaltischer Bewegung führenden Erregungsimpulse für Lumbriciden und Egel mit Sicherheit behaupten, dass directe Muskelleitung dabei keinerlei Rolle spielt und überhaupt nicht nachweisbar ist. Sie ist vielmehr geknüpft an die Integrität des centralen Nervensystemes und erfolgt grösstentheils durch segmental fortschreitende Reflexe, indem jede irgendwie herbeigeführte passive Dehnung eines Segmentes reflectorisch eine Contraction der Ringmuskeln und wahrscheinlich gleichzeitig Erschlaffung der Längsmuskeln zur Folge hat.

Andererseits haben wir aber auch gesehen, dass jeder Berührungsreiz umgekehrt eine Contraction der Längsmuskeln und Erschlaffung der tonisch contrahirten Ringmuskeln bewirkt. Man sieht nun leicht, wie ausserordentlich zweckmässig auch dieser letztere antagonistische Reflexact für die normale Fortbewegung des Thieres ist, indem auf diese Weise das durch die peristaltische Verdünnungswelle im Erdboden vordringende Vorderende des Wurmes gleichzeitig an der ganzen Hautoberfläche durch die Umgebung mechanisch in dem Sinne beeinflusst wird, dass nun die Ringmuskeln vorn erschlaffen unter gleichzeitiger Contraction der Längsmuskeln, wodurch der Rest des Thieres nachgezogen wird. Dadurch wird aber zugleich auch wieder in demselben

Abschnitte das weitere Fortschreiten der Verdünnungswelle gesichert. So haben wir es auch hier wieder mit einem wunderbar fein entwickelten und überaus complicirten locomotorischen Reflex-Mechanismus zu thun, der, durch die Lebensweise des Thieres erzeugt, derselben auf das Feinste angepasst erscheint.

---

### L i t e r a t u r.

---

- W. Biedermann, Ueber das Herz von *Helix pomatia*. Wiener Sitzungsber.  
W. Biedermann, Ueber die elektrische Erregung des Schliessmuskels von *Anodonta*. Beitr. z. allgem. Nerven- und Muskel-Physiol. Bd. 17. Wiener Sitzungsber. Bd. 91 Abth. 3. 1886.  
S. Exner, Ueber Lumen-erweiternde Muskeln. Wiener Sitzungsber. Bd. 71. 1877.  
S. Exner, Zur Mechanik der peristaltischen Bewegung. Pflüger's Arch. Bd. 34. 1884.  
A. Fick, Mechanische Untersuchungen über Wärmestarre des Muskels. Verhandlungen d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg Bd. 19. 1883.  
B. Friedländer, Ueber das Kriechen der Regenwürmer. Biol. Centralbl Bd. 8. 1888.  
B. Friedländer, Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems und des Bewegungsmechanismus der Regenwürmer. Pflüger's Arch. Bd. 58. 1894.  
M. Fürst, Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger's Arch. Bd. 46. 1889.  
O. v. Fürth, Ueber die Eiweisskörper der Kaltblütermuskeln und ihre Beziehung zur Wärmestarre. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31. 1900.  
E. Gotschlich, Ueber den Einfluss der Wärme auf Länge und Dehnbarkeit des elastischen Gewebes und der quergestreiften Muskeln. Pflüger's Arch. Bd. 54. 1893.  
Guillebeau u. Luchsinger, Fortgesetzte Studien zu einer allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen. Pflüger's Arch. Bd. 28. 1882.  
F. W. Krukenberg, Vergl.-toxikologische Untersuchungen als experimentelle Grundlage für eine Nerven- und Muskelphysiologie der Evertebraten. Vergl.-physiol. Studien Bd. 1 Reihe 1. 1881.  
J. Loeb, Beiträge zur Gehirnphysiologie der Würmer. Pflüger's Arch. Bd. 56. 1894.  
J. Loeb, Einleitung in die vergleichende Gehirnphysiologie und vergleichende Psychologie. 1899.  
R. Magnus, Pharmakologische Untersuchungen an *Sipunculus nudus*. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50.  
P. Schultz, Quergestreifte und längsgestreifte Muskeln. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897.

- P. Schultz, Die längsgestreifte (glatte) Muskulatur der Wirbelthiere. I. Arch. f. Ant. u. Phys. 1897.
- P. Schultz, Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskeln (spontane Bewegungen, Tonus, Peristaltik). Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897.
- P. Schultz, Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskeln der Wirbelthiere. IV. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903. Suppl.
- P. Schultz, Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der längsgestreiften Muskeln der Wirbelthiere. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897.
- Fr. Schenck, Untersuchungen über die Natur einiger Dauercontractionen des Muskels. Pflüger's Arch. Bd. 61. 1895.
- Fr. Schenck, Ueber den Einfluss der Spannung auf die Erschlaffung des Muskels. Pflüger's Arch. Bd. 55. 1893.
- v. Uexküll, Muskeln von Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 33 N. F. Bd. 15. 1896.
- v. Uexküll, Studien über den Tonus. I. Der biol. Bauplan von Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol. Bd. 44 N. F. Bd. 26. 1903.
-



## Abnorme Empfindung des simultanen Contrastes und der unteren Reizschwelle für Farben bei Störungen des Farbensinnes.

Von  
**E. Raehlmann.**

---

Im Bd. 80 des Archivs f. d. ges. Physiologie habe ich einige Untersuchungen mitgetheilt, welche dafür sprechen, dass die sog. Dichromaten, trotzdem, dass sie im Spectrum nur zwei Farben unterscheiden, doch über eine grössere Reihe von differenten Farbeempfindungen verfügen, welche aber bei verschiedenen Dichromaten nicht dieselben sind.

Bei der viel verbreiteten Annahme, dass es sich bei den differenten Empfindungen der Dichromaten um Verschiedenheit des Tons zweier Grundfarben handelt, von denen die eine der warmen, die andere der kalten Spectralhälfte entspreche, müsste man den l. c. mitgetheilten Beobachtungen entnehmen, dass diese zwei Grundfarben individuell bei verschiedenen Dichromaten verschieden sein können.

Auch ist die Benennung, welche die einzelnen Dichromaten, wenn ihnen das Spectrum zweifarbig erscheint, diesen zwei Farben geben, nicht bei allen übereinstimmend und nicht beweiskräftig dafür, dass diese Farben mit den unserigen, d. h. den normalen, identisch sind. Diese Benennung entspringt aus dem Bedürfniss der Dichromaten, seine von den unserigen abweichenden Empfindungen den letzteren gegenüber zu charakterisiren.

Eine nicht geringe Anzahl derselben ist in Verlegenheit, zu bestimmen, wieviel Farben im Spectrum vorhanden sind; manche behaupten mit grösster Bestimmtheit, zwischen den zwei Farben noch eine dritte, unbestimmte, in der Mitte des Spectrums wahrzunehmen; meistens wird dann diese letztere, welche der Lage unseres Grün entspricht, als Grau bezeichnet. — Einzelne Dichromaten gaben mir spontan an, dass sie an dieser Stelle eine Empfindung hätten, wie wenn die beiden Farben Gelb und Blau hier über einander lägen.



Sehr viele Individuen endlich, welche sich symptomatologisch gegen Pigmente und Körperfarben ganz wie Dichromaten verhalten und verschiedene Hauptfarben, namentlich Roth und Grün, verwechseln, sehen nichtsdestoweniger im Spectrum alle Farben und zählen dieselben in der normalen Reihenfolge auf. — Wenn ich solche Personen aber an einem objectiven Spectrum von grösserer Ausdehnung (bei starker Farbendispersion) untersuchte und die Ausdehnung der einzelnen Farbefelder angeben liess, oder wenn ich die einzelnen Farben isolirte, kamen die grössten Abweichungen vom Normalauge zum Vorschein. Ebenso zeigten sich beträchtliche Unterschiede vom Normalauge in der unteren Reizschwelle für die verschiedenfarbigen Lichter.

Dass die Empfindungen, die der Dichromat z. B. Gelb und Blau nennt, mit den unserigen übereinstimmen, ist nach dem Gesagten und auch nach dem, was weiter angeführt werden soll, sehr unwahrscheinlich.

Bekanntlich werden die Dichromaten bei Zugrundelegung der Gegenfarbentheorie (Hering) in Rothgrünblinde und Blaugelbblinde und bei Anwendung der Young-Helmholtz'schen Theorie und deren Erweiterung durch v. Kries in Roth- und Grünblinde unterschieden. Es theilen sich also nach diesen sich entgegengesetzten Theorien gleichwohl die Dichromaten in zwei der Symptomatologie nach nahezu übereinstimmende Gruppen, deren jede einen bestimmten Typus eines reducirten Farbensinnes ausdrücken soll.

Nach den l. c. mitgetheilten Untersuchungen lassen sich aber auch die eigentlichen Dichromaten, deren Spectrum zweifarbig ist, nicht alle in zwei Gruppen unterbringen; sie zeigen vielmehr bedeutende Unterschiede:

1. In der Grösse des ihnen sichtbaren Spectrums, indem bei vielen Dichromaten bestimmte langwellige Lichter (häufig das ganze Roth) ausfallen, häufig bestimmte kurzwellige Lichter (ultraviolette) sichtbar sind.

2. In der absoluten Empfindlichkeit gegen die verschiedenen Wellenlängen der spectralen Lichter.

3. In der Trennungslinie zwischen den warmen und kalten Farben.

4. In der Lage der neutralen Stellen.

Die Schwierigkeit, die Dichromaten entsprechend den Anforderungen der Theorien in zwei Gruppen zu theilen, hat ver-

schiedene Forscher dahin geführt, diejenigen Personen, welche ganz wie Dichromaten die Farben verwechseln, aber im Sinne der Theorien den erwähnten Gruppen nicht entsprechen, als anomale Trichromaten zu unterscheiden.

Danach wäre also eine dritte Gruppe von sog. Farbenblinden vorhanden, in welche Alles, was an Anomalien der Farbenempfindung ausserhalb jener Schulsysteme vorhanden ist, untergebracht werden kann.

Auch Helmholtz, der in früheren Schriften in Consequenz seiner, resp. Young's Theorie, an Roth- und Grünblinden festhielt, hat sich durch die Experimente seiner Schüler veranlasst gesehen, diese sogen. anomalen Trichromaten durch Annahme anderer Grundfarben im Spectrum zu erklären.

Dass durch Aufstellung einer Gruppe von anomalen Trichromaten die Bedeutung der Dichromasie für die Theorie der Farbenempfindung eine Schwächung erfährt, ist bisher, soviel mir bekannt, nirgends betont worden.

Wenn es anomale Trichromaten im Sinne von König, Diederici, v. Kries, Nagel u. A. gibt, so sind die Dichromaten die Extreme eines Zustandes von Abweichung von der normalen Farbenempfindung, die äussersten Grade einer Anomalie, welche durch die anomalen mit den normalen Trichromaten verbunden sind, eine Auffassung, welche ich schon seit 20 Jahren in mehreren Artikeln vertreten habe.

Der Zustand der anomalen Trichromaten ist in der Menschheit sehr häufig vertreten, ungleich viel häufiger als jener der ausgesprochenen Dichromasie.

Der Ophthalmologe bekommt solche Fälle naturgemäss öfter zu Gesicht als der Physiologe; aber auch der erstere kann aus dem ihm zugänglichen Material keinen Rückschluss machen auf die Häufigkeit des Vorkommens solcher Abweichungen vom normalen Farbensinn, welche als anomale Trichromasie aufgefasst werden können, indem ihm in der Regel doch nur kranke Augen präsentiert werden. Die Menschen mit abweichendem Farbensinn (anomale Trichromaten), welche vom abweichenden Zustande ihrer Empfindung keine Kenntniss, jedenfalls keine Veranlassung haben, einen Ophthalmologen, noch weniger natürlich einen Physiologen aufzusuchen, finden sich viel häufiger als der Procentsatz den die statistischen Beobachtungen in klinischen Anstalten festgestellt haben, erkennen lässt.

Eine annähernd richtige Vorstellung von der Häufigkeit der Farbensinnanomalien erhält man nur, wenn man Massenuntersuchungen in Schulen, Casernen u. s. w. anstellt, und zwar mit Methoden, welche auch geringe Abweichungen erkennen lassen.

Die Annahme der anomalen trichromatischen Farbensysteme ist den Vertretern der modernen Farbentheorien in hohem Grade unbequem gewesen, weil die Thatsache von individuell verschiedenen Grundfarben der Lehre von der specifischen Sinnesenergie, welche doch den Theorien als Fundament dienen, nicht sehr förderlich ist.

Die physiologische Forschung hat auch von diesen anomalen Farbensystemen lange Zeit keine Notiz genommen! Sie bewegte sich in den letzten Jahrzehnten in denjenigen Bahnen, welche ihr von hervorragenden Forschern angewiesen waren, theils von Helmholtz, der die Young'sche Theorie von den drei Endorganen wieder zur Geltung brachte, theils von Hering, der, in den Spuren Goethe's, die Gegenfarbentheorie der modernen Physiologie mit grossem Erfolge angepasst hat.

Die Anhänger dieser Richtungen haben für und gegen diese Theorien gestritten; ihre Experimente bewegen sich meist in Geleisen, welche aus der Theorie selbst gelegt sind und den Weg verfolgen, die eine Theorie zu stützen, die andere zu widerlegen. Auch die Beobachtungen an sogen. Farbenblinden, welche von Ophthalmologen und Physiologen angestellt worden sind, verfolgen, indem sie sorgfältig diesen Geleisen nachgehen, den Zweck, die vorhandenen Theorien auf ihre Gültigkeit zu prüfen, wobei, je nach der Stellung des Autors zu diesen Theorien, die Vorzüge der einen und die Nachtheile der anderen gebührend in's Licht gesetzt werden. Auf diese Weise ist eine Literatur entstanden, welche zu einer Streitfrage über die Young-Helmholtz'sche und die Hering'sche Theorie ausgewachsen ist und einen solchen Umfang angenommen hat, dass ein ganz eingehendes und zeitraubendes Stadium dazu gehört, sie zu übersehen und zu ordnen.

Bei Durchmusterung dieser Literatur ist nun nicht zu verkennen, dass diese unter bestimmten physiologischen Prämissen ausgeführten Untersuchungen, so viele Früchte sie für die Vervollkommnung und den Ausbau der Farbentheorien getragen haben, bei vielen Arbeiten eine Einseitigkeit erkennen lassen, die der Vertiefung unserer Kenntnisse nicht förderlich gewesen ist.

In manchen Arbeiten werden solche Untersuchungsergebnisse,

welche mit der Theorie nicht stimmen, von den Autoren nur zaghaft oder gar als „negatives Resultat“ angeführt. Am schlimmsten kommen aber solche Resultate bei manchen Referenten der Zeitschriften weg, wenn sie (die Resultate!) sich mit der Theorie nicht in Uebereinstimmung befinden<sup>1)</sup>.

Diese Abhängigkeit der Untersuchungen und besonders der Experimente von der gegebenen theoretischen Voraussetzung brachte es mit sich, dass bei den Forschungen und Versuchen, die Erscheinungen der sog. Farbenblindheit aus den Theorien der Farbenempfindung abzuleiten, ganze Capitel der Farbenphysiologie völlig ausser Acht gelassen wurden, da sie sich einer Erklärung durch die Theorie selbst völlig unzugänglich erweisen.

Dahin gehört vor allem die Erscheinung des farbigen Contrastes.

Der farbige Contrast, der bei der Thätigkeit unseres Gesichtsinnes eine so hervorragende Rolle spielt, der überall in der Natur, wo Licht und Farbe vorhanden ist, die Empfindung so wesentlich beeinflusst, spottet bisher jeder Erklärung durch die vorhandenen Theorien.

Jede Theorie der Farbenempfindung aber, mag sie sonst noch so viel leisten, muss solange als unvollkommen gelten, als sie für diese Erscheinung des farbigen Contrastes keine ungezwungene Erklärung zu geben vermag.

Bisher aber sind alle aus den vorhandenen Theorien geschöpften Erklärungsversuche gänzlich fehlgeschlagen.

Eine kleinste Stelle der Netzhaut, nicht grösser als ein Zapfenquerschnitt, ist im Stande, die Empfindung aller Farben, und auch aller Mischfarben, zu vermitteln, die Contrastempfindung aber ist eine Flächenfunction der Netzhaut.

Die Körperfarben kommen dadurch zu Stande, dass die kleinsten Theilchen derselben — Moleküle und Molekularcomplexe, selbst in steter oscillirender Bewegung befindlich, die ihnen durch Beleuchtung zugehende Aetherbewegung (die elektromotorischen Wechselfelder der neueren Autoren) von sich zurückwerfen.

Die Eigenfarbe eines Körpers entsteht dadurch, dass das von den Molekulartheilen reflectirte homogene Licht in unserem

---

1) Mir selbst passirte jüngst der Fall, dass ein jüngerer Tübinger College in einer sonst nicht unverdienstlichen Arbeit die von mir berichtete Helligkeitsvertheilung im Spectrum einer Farbenblinden mit dem entgleisten Ausdruck „absurd“ bezeichnete.

Auge sich mischt und so die Eigenfarbe des Körpers als die Mischfarbe seiner Molekularfarben zu betrachten ist.

Nur selten sind die letzteren einfarbig, so dass sie mit der Eigenfarbe des Körpers übereinstimmen.

In den meisten Fällen sind die Molekulartheile, aus denen der Körper besteht, vielfarbig, und die objective Farbe des Gegenstandes ist eine Mischfarbe, die dadurch zu Stande kommt, dass die Farben einer Anzahl von Molekulartheilchen auf ein und derselben Seheinheit der Netzhaut sich abbilden.

In dieser Beziehung liefert des Ultramikroskop der Herren Siedentopf und Zsigmondy in Jena sehr lehrreiche Aufschlüsse, über welche ich vor einiger Zeit berichtet habe -- (Verhandlungen der Deutschen physikalischen Gesellschaft V. Jahrgang Nr. 18 u. 19 und Physikalische Zeitschrift Jahrgang IV, 30).

Hierzu einige Beispiele: Die Farbe des metallischen Silbers ist weiss. Eine colloidale Silberlösung zeigt unter dem betreffenden Mikroskope eine Unmenge kleinster Silbertheilchen, deren feinste bis etwa 0,000 004 mm Grösse besitzen. Diese Theilchen zeigen lebhaft vibrirende Bewegungen, welche nie zur Ruhe kommen. Dadurch entsteht ein sehr buntes Bild, indem rothe, gelbe, grüne und blaue Theilchen fortwährend durch einander wirbeln. — Bei der Kleinheit dieser Theilchen, von denen manche nur wenige Millionstel Millimeter Grösse besitzen, versteht es sich von selbst, dass viele von ihnen sich gemeinsam auf einem Zapfenquerschnitt abbilden.

Auf diese Weise kommt durch Einwirkung aller spectraleu Töne auf ein und dieselbe Seheinheit die weisse Farbe des Silbers zu Stande.

Die colloidale Goldlösung zeigt unter dem neuen Mikroskop rothe, gelbe und grüne Theilchen. — Von den spectralen Tönen fehlen dem Golde also die blauen, und darum ist die Farbe des Goldes gelb!

Die Körperfarbe, überhaupt die Farbenempfindung schlechthin, ist also an kleinste Einheiten der Netzhaut gebunden, die Empfindung der Contrastfarben aber ist von der Reizung eines grösseren Flächen-theils der Retina abhängig.

Trotz dieses Unterschiedes ist die Empfindung in beiden Fällen durchaus gleich und die Contrastfarbe von der objectiven in unserer Empfindung in nichts verschieden.

Die Gesetzmässigkeit, mit welcher der simultane Contrast auf grosser farbiger Fläche in Abhängigkeit von der letzteren auftritt,

macht ihn für die Prüfung der Farbenempfindung bei sog. Farbenblinden sehr werthvoll, denn es handelt sich hier um die Farbenempfindung, welche ein weisses Reizlicht auslöst, wenn es neben einer farbig und weiss beleuchteten Netzhautfläche zur Geltung kommt.

Bei diesem Contrast handelt es sich bekanntlich physikalisch um den folgenden Vorgang: Eine grössere Fläche der Netzhaut ist in einem gewissen Verhältniss farbig und gleichzeitig weiss beleuchtet. Neben dem so beleuchteten Felde ist eine andere Fläche derselben Netzhaut von dem weissen, nicht aber von dem farbigen Reizlichte getroffen, physiologisch empfindet jetzt das rein weiss beleuchtete Feld die Complementärfarbe zu der Beleuchtung des anderen Feldes.

Bei diesem simultanen Contrast ist also thatsächlich der Fall gegeben, dass gemischtes weisses Licht die Empfindung einer gesättigten Farbe hervorruft. Dabei ist die Ausdehnung und Grösse des sogenannten inducirten Feldes, wo die Contrastfarbe empfunden wird, ziemlich gleichgültig, es kann z. B. mehr als  $\frac{1}{4}$  der ganzen Fläche (d. h. des ganzen Gesichtsfeldes) einnehmen.

Unter solchen Umständen, wenn auf einer so grossen Flächenausdehnung der Netzhaut bei der Einwirkung des gemischten weissen Lichtes eine einfache gesättigte Farbe empfunden wird, handelt es sich um eine Reaction der Netzhaut gegen weisses Licht, welche jede der bekannten Theorien Hohn spricht. —

Man hat diese Schwierigkeiten zu umgehen gesucht, indem man zu ihrer Erklärung an psychische Vorgänge dachte, welche die Farbenempfindung begleiten sollten.

Gegen die Annahme, dass es sich bei den Contrasterscheinungen um centrale Empfindungsvorgänge handelt, ist nichts einzuwenden. Vieles spricht in der That für diese Annahme. Aber dann wird man den ganzen Vorgang der Farbenempfindung central ablaufen lassen müssen und bedarf dann der Farbentheorien, welche sich an Endorgane oder Sebsubstanzen in der Netzhaut anlehnen, überhaupt nicht mehr. — Wir hätten es dann in der Netzhaut mit einfachen Transmissionsorganen zu thun, welche nur quantitative Reizzustände dem Centrum zuführten, um hier ihre qualitative Analyse zu finden.

In der ophthalmologischen Literatur sind eine Reihe von Fällen beschrieben, wo in Folge cerebraler Erkrankung die Empfindung einzelner Farben vollständig ausfiel, während für die übrigen die Empfindung normal erhalten war.



In einzelnen Fällen kehrte die Farbenempfindung nach vorübergehender Erblindung in der paradoxen Weise wieder, dass im Spectrum zunächst nur eine einzige Farbe oder deren zwei wahrgenommen wurden, während die übrigen ausfielen (Lucanus).

Unzweifelhaft cerebralen Ursprungs sind die Fälle von Farbenblindheit nach Läsionen, Verletzungen u. s. w. der Hirnrinde (Wilbrand) sowie die zahlreich berichteten Fälle von Monochromatopsie, am häufigsten für Roth, aber auch für Grün. Der letzte berichtete Fall ist von Alter (neurol. Centralblatt 1903), der dadurch interessant ist, dass eine ausgesprochene Monochromatopsie für grün, die plötzlich auftrat, in totale Achromatopsie überging. Solche Fälle lassen sich durch die Theorien der Farbenempfindung, welche sich an die Sehsubstanzen resp. an die Function der Netzhautelemente knüpfen, sehr schwer, oder gar nicht, erklären. Sie sind aber beweisend dafür, dass bei der Farbenempfindung gewisse, uns bis jetzt in ihrem Verhältniss zur Netzhautfunction unbekannte Empfindungsprocesse in den Centralorganen ablaufen.

Dahin gehören aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Contrastempfindungen; aber diese letzteren sind doch regelmässige physiologische Erscheinungen und an ganz bestimmte auf die Netzhaut wirkende Reizlichter gebunden.

Alle, welchen es nicht unbekannt ist, wie häufig und überall in der Natur die Contrastfarben auftreten, werden zugeben müssen, dass bei einer solchen Annahme die Färbung der Natur zur grösseren Hälfte ein Trugbild wird, denn überall, wo Farbe ist, ist auch die Contrastfarbe daneben. Ein rother Gegenstand z. B. sieht auf einem weissen oder grauen Grunde anders aus als auf farbigem, auf grünem Grunde wieder anders als auf gelbem oder blauem. Er wird also durch seine Umgebung in seinem farbigen Aussehen verändert, obwohl das Licht, welches er aussendet (resp. reflectirt), sich physikalisch nicht ändert. Indem so in der Natur die eine Farbe die andere beeinflusst, kommt jene harmonische Gleichgewichtvertheilung von Licht und Farbe zu Stande, die wir mit Recht „Stimmung“ nennen.

Zu dieser tragen wesentlich jene überaus häufigen Contrasterscheinungen bei, die als farbige Schatten beobachtet werden.

Das physiologische Experiment z. B. mit Tages- und Kerzenlicht und einem Bleistift, der zwei farbige Schatten auf Papier wirft, wiederholt sich in freier Natur bei der verschiedensten Beleuchtung in überaus veränderlicher Weise zu jeder Tageszeit und ist, was gänzlich unbekannt zu sein scheint, überall zu beobachten.

Man nehme einen beliebigen Gegenstand von ausgesprochener Eigenfarbe, z. B. einen] rothen Dachziegel, und lege ihn in die Sonne, so wird die dem Sonnenlichte zugewandte Seite nicht mehr roth, sondern gelblich erscheinen; indem das Gelb des Sonnenlichtes sich mit der rothen Localfarbe des Steins mischt. Im selben Verhältniss, als das geschieht, wird die vom Sonnenlicht abgewandte Seite violett bis bläulich erscheinen. Diese Schattenfärbung, welche von den Malern „der kalte Schatten“ genannt wird, ist nicht objectiv vorhanden, sondern eine subjective Erscheinung, ganz so wie die farbigen Schatten des physiologischen Experimentes.

Diese farbigen Schatten werden von den meisten Menschen in der Natur übersehen, solange die Sonnenbeleuchtung die diffusen Reflexe, die der Erdboden und der Himmel, namentlich die Wolken, liefern, stark überwiegt, zunächst desswegen, weil viele Menschen mehr auf die Form und das Relief einer Landschaft zu achten gewohnt sind als auf geringe Unterschiede der Färbung. Dann kommen aber grosse individuelle Unterschiede in der Empfindung der Contraste vor, so dass einzelne Individuen, z. B. Landschaftsmaler, diese Contrastfarben zu jeder Tageszeit und bei jeder Beleuchtung in der Natur wahrnehmen, während sie für andere Menschen erst bei starker Betonung des Unterschiedes der Doppelbeleuchtung, z. B. des Abends bei untergehender Sonne und langen Schlagschatten, sichtbar werden.

Die Maler wissen genau, wie diese farbigen Flächencontraste und farbigen Schatten zum Bilde jeder Landschaft gehören, überall die Localfarbe (Eigenfarbe der Gegenstände) verändern und so das Aussehen, das „Bild“ der Landschaft wesentlich bestimmen.

Aber die Künstler halten dieselben für objective Lichter, welche das Auge ebenso erregen wie das directe und diffuse Sonnenlicht. —

Als ich in München und Weimar den Künstlern die eigentliche rein subjective Natur dieser Farben an einer Reihe von Experimenten demonstirte, liessen sich viele erst durch den augenscheinlichen Beweis des Experimentes von der subjectiven Natur dieser Erscheinungen überzeugen. —

Die Contrastempfindung, insbesondere die der farbigen Schatten, wird nämlich durch nichts als eine rein subjective Empfindung characterisirt. Helmholtz' Erklärung von einem Schwanken des Urtheils über die Färbung des Contrastes kann ich nicht beipflichten und bin absolut nicht im Stande, selbst wenn ich mir die grösste Mühe gebe, die Farbe des Schattens durch mein Urtheil über deren subjective Natur irgendwie zu modificiren. Niemand ist im Stande, bei Betrachtung z. B. von farbigen Schatten, einfach durch die unmittelbare Anschauung zu erklären, welcher der Schatten einer objectiven und welcher einer subjectiven Farbe entspricht. Die durch weisses Licht hervorgerufene (subjective) Farbe macht in diesem Falle genau denselben objectiven Eindruck wie die durch homogenes Licht bestimmter Wellenlänge hervorgerufene.



In früherer Zeit ist sie auch von den hervorragendsten Physiologen für objectiv erklärt worden, bis zu Anfang des letzten Jahrhunderts die Erkenntniss der subjectiven Natur, wenigstens für einige der auffälligsten Erscheinungen, insbesondere durch die Beobachtungen Goethe's sich Bahn brach.

Sonderbarer Weise haben auch die späteren Forscher, welche sich experimentell mit diesen subjectiven farbigen Schatten beschäftigt haben, dieselben Erscheinungen in der Natur entweder nicht gekannt oder aber für objective Reflexlichter gehalten. Helmholtz z. B., obwohl er die subjective Natur der Contrastempfindung hervorhebt, erklärt die blauen Schatten in der Natur bei Sonnenlicht, übereinstimmend mit den Malern, für Reflexe des blauen Himmels, wie Goethe, der die subjective Natur der Flächencontraste und mancher Schattenphänomene z. B. der an Gletscherflächen und an Meereswellen sichtbaren, richtig erkannte, die blauen Schatten naher Gegenstände doch im Sinne der Wirkung seiner trüben Medien erklärte.

Die Maler halten noch jetzt sämmtlich die farbigen Schatten für objective, durch Reflex und Luftfarbe bedingte Lichter. Ihr scharfes, d. h. die Farbe suchendes Auge findet die farbigen Schatten überall; die kalten violetten und blauen im Sonnenlichte, die wärmer getönten Schatten im Grün der Wiese, des Grases, im Laube der Büsche, im Innern des Waldes u. s. w. Die Contraste, insbesondere die farbigen Schatten, werden dem Maler zu dem wirksamsten Mittel, der Landschaft Relief und Leben zu geben, ein deutliches Zeichen dafür, welche physiologische Wirkung sie ausüben.

Und diese Farben sind sämmtlich subjectiv eine individuell sehr verschiedene Farbenreaction der Netzhaut auf ungefärbtes gemischtes Licht.

So ist in der That ein grosser Theil der Färbung, in der wir die Natur sehen, durch einen physiologischen Vorgang herbeigeführt, den wir noch fast gar nicht kennen, und mit welchem die Physiologie des Gesichtssinnes bisher nichts anzufangen wusste. Wie verhalten sich nun diesen Contrasterscheinungen gegenüber die sogenannten Dichromaten und die anomalen Trichromaten?

Zu diagnostischen Zwecken, und um verschiedene Gruppen von Dichromaten aus einander zu halten, sind Prüfungen mit farbigen Schatten, auf welche Stilling zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat, von verschiedenen Forschern, so von Holmgren, Cohn u. A., angestellt worden. Die Methode empfiehlt sich aber auch zu physiologischen Untersuchungen über die Natur der Empfindungen bei allen Anomalien des Farbensinnes.

Am zweckmässigsten erscheint es, zunächst diejenigen Individuen auf den Farbencontrast zu untersuchen, welche dem Spectrum gegenüber vollständig rothblind sind, d. h. die langwelligen Lichter bis zur Linie C hin gar nicht zu empfinden vermögen.

Um die Tragweite der Prüfung mit Contrastfarben für die Erforschung des Farbensystems solcher Individuen ins rechte Licht zu setzen, empfiehlt es sich, die Anomalien der Empfindung solcher Personen, soweit sie mit den Theorien collidiren, kurz zu besprechen.

Zunächst fragt es sich, ob solche Personen auch dann für rothes Licht unempfindlich sind, wenn dessen Intensität über die Lichtstärke der gewöhnlichen Spectralapparate gesteigert wird. Die Prüfung ergibt namentlich bei Anwendung eines lichtstarken, objectiven Spectrums, dass auch bei jenen Personen, die im gewöhnlichen (subjectiven) Spectrum vom Roth gar nichts wahrnehmen, bei Steigerung der Beleuchtung eine Empfindung für die brechbareren rothen Strahlen, d. h. den Wellenlängen zwischen B und C, welche dem Gelb am nächsten liegen, zu erzielen ist; dass aber immer auch bei den stärksten Graden der Lichtintensität das Spectrum des letztere in hohem Grade am rothen Ende verkürzt bleibt.

Diesen Fällen von Rothblindheit gegenüber stehen andere, häufigere, wo zwar das Spectrum für Roth verkürzt ist, aber nur für das tiefe Roth der längsten Wellen, während die Empfindung für das dem Gelb naheliegende Roth noch erhalten ist. — Auch bei diesen relativ Rothblinden wird bei Verstärkung der Lichtintensität eine Verlängerung ihres reducirten Spectrums beobachtet, aber so, dass auch bei ihnen ein bestimmter Defect am linken Ende als constant bestehen bleibt.

Aber auch für das Normalauge zeigt sich das Spectrum am langwelligen Ende nicht constant begrenzt: indem wir thatsächlich bei Anwendung starker Lichtintensitäten mehr vom spectralen Roth wahrnehmen als bei mittlerer Beleuchtung.

Wenn man also von einer gewissen Maximalintensität der Beleuchtung ausgeht, ergibt sich, dass bei steter Verminderung derselben auch für das Normalauge eine merkbare Verkürzung des rothen Endes eintritt. Starke rothe Lichter von der längsten Welle bringen also noch eine Empfindung hervor, während dieselben Lichter bei geringer Intensität unsere Netzhaut nicht mehr zu erregen vermögen.

In dieser Beziehung, was die Empfindlichkeit gegen das rothe Spectralende angeht, kommen nun individuell die grössten Unterschiede vor, und wenn man an einem Spectrum von starker Dispersion zahlreiche Augen untersucht, findet man auch bei derselben Lichtintensität erstaunlich viele Abweichungen von den Grenzwerten,

wie sie von Helmholtz und Anderen als die normalen und constanten angegeben werden. Im Jahre 1875 konnte ich z. B. bei Untersuchungen an etwa 75 Personen in etwa 33 % Verkürzungen des rothen Endes feststellen.

Ist das Spectrum am rothen Ende verkürzt, so ist ausnahmslos eine starke Vergrößerung der unteren Reizschwelle für alle rothen Lichter vorhanden.

Um Missverständnissen vorzubeugen, sei ausdrücklich bemerkt, dass diese Angabe sich auch auf die Schwelle kleiner rother Lichter, bei centraler Fixation bezieht. Ich kann, entgegen den Angaben einiger Autoren, nicht finden, dass bei Fixation eines kleinen rothen oder überhaupt farbigen Reizlichtes im Dunkeln das Auge abirrt, sondern muss auf das Bestimmteste behaupten, dass die centrale Fixation auch eines kleinen farbigen Objectes von minimaler Helligkeit um so fester ist, je mehr das Auge adaptirt, das heisst, anderen Reizlichtern entzogen ist.

Der Rothblinde sieht vom spectralen Roth im Dunkelzimmer überhaupt nichts. Er hat an Stelle des Roth in ganzer Ausdehnung desselben bis zur Linie C auch keine farblose Empfindung, wie es nach den herrschenden Theorien der Fall sein müsste. Nach E. Hering müsste doch, wegen der wenn auch schwachen Wirkung des rothen Lichtes auf des schwarz-weiße Sehsubstanz, eine Helligkeitsempfindung im Bereiche des spectralen Roth vorhanden sein und nach von Kries müsste dasselbe der Fall sein als Function der Stäbchenvalenz.

Nach beiden Theorien ist auch die Vergrößerung der Reizschwelle für rothes Licht bei der Rothblindheit nicht zu erklären, denn die weiße Valenz des rothen Lichtes müsste doch, selbst wenn sie nur ganz gering angenommen wird, an normaler Schwelle zur Geltung kommen.

Ganz im Einklange mit der Vergrößerung der Reizschwelle für rothes Licht steht auch die mangelnde Contrastempfindung bei Anwendung rother und farbloser Beleuchtung.

Bei Anwendung eines homogen rothen Feldes lässt sich kein Contrast hervorrufen. Am schlagendsten ist das an farbigen Schatten zu zeigen. Wird ein Feld durch 2 Lichtquellen gleichzeitig roth und weiss beleuchtet und werden auf demselben durch einen zwischen den Lichtquellen und dem Felde angebrachten undurchsichtigen Gegenstand zwei Schatten erzeugt, der eine vom rothen, der andere

vom weissen Lichte, so erscheint bekanntlich dem Normalauge der eine Schatten objectiv roth gefärbt, der andere (weiss beleuchtete) Schatten subjectiv grün, also in der Contrastfarbe gefärbt<sup>1)</sup>. — Bei ausgesprochener Rothblindheit, wenn das Spectrum erst mit Gelb beginnt, sieht der Rothblinde den grünen Contrastschatten überhaupt nicht, man mag die rothe Beleuchtung so sehr steigern, als man will! — Bei schwächer ausgesprochener Rothblindheit aber wird der Schatten erst bei unverhältnissmässig viel stärkerer Rothbeleuchtung, als das normale Auge sie braucht, wahrgenommen. Es macht sich hier also eine ungemein vergrösserte Schwelle für Contrastempfindung bemerkbar, und da die Stärke des rothen Lichtes, welche bei gegebener weisser Beleuchtung zur Erzeugung des Contrastschattens nothwendig ist, sowohl für das rothblinde als auch für das Normalauge photometrisch leicht bestimmt werden kann, lässt sich die Differenz ohne Weiteres feststellen, d. h. es lässt sich direct messen, wieviel rothes Licht das rothblinde Auge mehr nöthig hat, als das normale, um die Contrastfarbe zu empfinden. — Daraus folgt dann ohne Weiteres, um wieviel der Rothblinde gegen homogenes rothes Licht weniger empfindlich ist.

Es ist also die Prüfung des simultanen Contrastes gegen Roth in der geschilderten Weise photometrisch bestimmt, ein zuverlässiger Maassstab, um den Grad der Empfindlichkeit gegen eine Farbe quantitativ zu bestimmen,

Aus demselben Grunde ist nun die Prüfung des Contrastes auch gegen andere spectrale Farben beim Rothblinden von grosser Wichtigkeit, weil man im Stande ist, im Vergleich zum Normalauge die Stärke der Reaction der übrigen spectralen Lichter an Augen zu prüfen, denen die Empfindung des Roth völlig fehlt.

Ist das Roth im physiologischen Sinne eine Grundfarbe, welche beim Zustandekommen der Mehrzahl der Farbenempfindungen als Componente mitwirkt, so muss bei der Prüfung der Contrastfarbe gegen ein beliebiges homogenes Licht der Defect hervortreten, welcher der Rothcomponente zukommt.

Ganz besonders wichtig erscheint hier naturgemäss die Prüfung der Contrastwirkung für Grün. Grün ist nach den herrschenden Theorien eine Hauptfarbe wie Roth oder (nach Hering) dessen

---

1) Sehr anscheinlich zu demonstrieren bei Einrichtung des Versuchs, wie im Bd. 80 des Archivs f. Physiol. l. c. beschrieben.

Gegenfarbe. Roth und Grün sind auch physikalisch Gegensätze, complementär! Vermischt heben sich ihre farbigen Wirkungen auf, die Mischungsempfindung ist Weiss. — Aber im Contrast ruft jede für sich die andere hervor, — Grün verlangt Roth.

Von grösstem Interesse ist daher die Frage:

Ist homogenes Grün im Stande, beim Rothblinden, dem die Empfindung für objectives Roth fehlt, eine Contrastempfindung hervorzurufen. — Die Beantwortung dieser Frage wird auch für den Werth der Theorien über das Zustandekommen der Farbenempfindung von grösster Bedeutung sein.

In der erwähnten Mittheilung (Pflüger's Archiv Bd. 80) habe ich bereits über einige Experimente berichtet, welche beweisen, dass sich bei Rothblinden im Contraste gegen grünes Licht (bei der l. c. beschriebenen Einrichtung des Versuchs mit farbigen Schatten) eine deutliche Contrastfarbe nachweisen lässt; es wurde dort auch schon über die ganz paradoxe Erscheinung berichtet, dass als Reaction gegen grünes Licht die subjective Contrastfarbe dem Rothblinden nicht viel später, d. h. bei nicht viel stärkerer Grünbeleuchtung, erscheint als dem Normalauge. — Bei der Einrichtung des Experimentes hatte ich aber zur Ergänzung der grünen Beleuchtung ein grünes Glas benutzt, welches ausser den homogenen grünen Strahlen auch noch andere Lichter durchliess, so dass, streng genommen, nicht von homogenem Grün die Rede sein konnte. In letzter Zeit bin ich indess im Besitz einiger Gläser gelangt, welche in dieser Beziehung Besseres leisten. Von verschiedenen Glasschleifereien werden jetzt Glasplatten hergestellt, welche fast nur homogenes Licht durchlassen, die Gläser sind sehr theuer, leider sehr dick, verhältnissmässig lichtschwach und daher für schwache Lichtquellen wenig geeignet. — Sie lassen auch bei starker Ausgangsintensität noch etwas Gelb und Blau mit durch, aber in so geringen Mengen, dass man bei Anwendung derselben nahezu mit reinem farbigem Lichte arbeitet.

Das von mir benutzte grüne Glas zeigte am Spectroskop bei den Lichtintensitäten, die ich verwandte, keine für mein Auge wahrnehmbare andersfarbige Beimischung. — Mit Vernachlässigung eines geringen Fehlers kann ich daher diese Beleuchtung als rein grün betrachten. —

Habe ich nun in der Anordnung des l. c. beschriebenen Versuches eine Fläche mit farblosem weissem Lichte in einem gewissen Helligkeitsgrade beleuchtet, und lasse ich jetzt von der zweiten

Lichtquelle aus reines grünes Licht, von 0 an wachsend, zutreten, so empfindet das Normalauge den Contrastschatten bei einer gewissen geringen Intensität des zugemischten Lichtes, die sich für dasselbe Auge und bei denselben physikalischen Bedingungen des Experimentes immer gleich bleibt, so oft man das Experiment wiederholt. Dieser Contrastschatten erscheint dem Normalauge bekanntlich in intensiver rother Farbe und jenem Tone derselben, der dem angewandten Grün genau complementär ist. — Diesen Contrastschatten, der dem Normalauge subjectiv roth erscheint, sieht aber der Rothblinde auch, und zwar bei derselben Intensität der grünen Beleuchtung, bei welcher er dem Normalauge sichtbar war. Die Schwelle für die Contrastfarbe in grüner Beleuchtung ist also für den Rothblinden genau so gross als für das Normalauge <sup>1)</sup>).

Bei meinen früheren Versuchen fiel die Schwelle etwas grösser aus, offenbar, weil das angewandte grüne Glas nicht ganz rein war und noch andere Strahlen, unter ihnen auch Roth, noch durchliess. — Bei dem beschriebenen Versuch, bei Anwendung rein grünen Lichtes, empfand also das rothblinde Auge den subjectiven Contrastschatten nicht allein ebenfalls, sondern es empfand ihn bei derselben Intensität der Beleuchtung wie das Normalauge.

Der subjective Contrastschatten, um den es sich hier handelt, erscheint dem Normalauge roth, also in einer Farbe, welche dem Rothblinden fehlt.

Was ist das also, muss man fragen, für eine eigenthümliche Empfindung, welche das rothblinde Auge im Contrast mit grüner Beleuchtung ebenso stark empfindet als das Normalauge? Diese

---

1) Der Versuch gelingt am besten bei Anwendung des spectralen Roth, welches man aus einem lichtstarken objectiven Spectrum isolirt hat, und reinem weissem Tageslichte. Man ist dabei auf einen Heliostaten, d. h. auf Sonnenlicht, angewiesen. Dadurch wird die Untersuchung von Farbenblinden sehr erschwert.

Wenn man, um diesen Schwierigkeiten zu entgehen, ein künstliches Spectrum, etwa das einer Bogenlichtflamme, benutzt und die weisse Beleuchtung auch derselben künstlichen Lichtquelle entnimmt, so erhält man abweichende Resultate, weil das elektrische Licht im Vergleich zum Sonnenlichte nicht weiss ist.

Bei Anwendung der homogenen Spectralfarben als einer Lichtquelle muss als andere Lichtquelle, etwa mittelst einer kleinen Oeffnung im Fensterladen des Dunkelzimmers, diffuses Tageslicht zugelassen werden. Dann erreicht man allerdings die besten Resultate.



Empfindung ist für das Normalauge Roth. Der Rothblinde sieht diese Contrastfarbe auch, er sieht sie subjectiv, obwohl er für objectives Roth blind ist. — Diese Erscheinung ist in hohem Grade räthselhaft! Es kann sich nicht um eine Empfindung Roth handeln, wie sie das Normalauge hat, — da der Rothblinde gegen rothes Licht unempfindlich ist. — Es muss sich also um eine Empfindungsqualität handeln, welche gänzlich anders ist als die Empfindung, welche wir Normal-sichtige Roth nennen. Der Rothblinde nennt diese subjective Empfindung gewöhnlich Blau, aber diese Benennung lässt nicht den Schluss zu, dass der Rothblinde als Contrast auf Grün Blau empfindet. Die Namen, welche der Farbenblinde den Empfindungen, über welche er verfügt, beilegt, sind nicht bezeichnend für die Qualität seiner Empfindungen, sondern entspringen aus Versuchen oder vielmehr aus der Nothwendigkeit, seine abnormen Empfindungen unter die gebräuchlichen Farbennamen unterzubringen.

Nichts ist aber bezeichnender für die Abweichung des Empfindungssystems des Farbenblinden als unser Experiment, welches beweist, dass er über Empfindungen verfügt, welche sich mit den normalen gar nicht vergleichen lassen, denn mit welcher physiologischen Farbe soll jene verglichen werden, welche der Rothblinde im Contrast gegen Grün subjectiv an Stelle unseres Roth sieht, und welche doch kein Roth in unserem Sinne sein kann, weil dem Betreffenden ja die Empfindung für objectives Roth fehlt? Es muss sich also um eine Empfindung handeln, welche im Farbensystem des Normalen gar nicht vorkommt.

Halten wir aber den Schluss für berechtigt, dass die subjective Contrastfarbe, die der Rothblinde gegen Grün wahrnimmt, etwas Anderes ist als unsere Rothempfindung, dann müssen wir auch dem Reizlichte, welches diese abnorme Empfindung hervorbringt, also dem reinen Grün, eine andere Stellung im Farbensystem des Rothblinden anweisen, als sie unserem Grün im Normalsystem zukommt. Damit läge dann der Schluss nahe, dass die Empfindung des grünen Lichtes im subjectiven Mischungssystem des Rothblinden anders bewertet ist als im Normalauge. Diese Erwägungen drängen zu der Annahme, dass sich das Farbensystem des sogen. Dichromaten aus anderen Grundfarben als den normalen aufbaut und darum in allen seinen Empfindungen sich mit dem unserigen gar nicht vergleichen lässt.

Mit dieser Annahme ist die geläufige Vorstellung von der

der Dichromasie des Spectrums schwer vereinbar. Wenn der Farbenblinde angiebt, dass er im Spectrum nur zwei Farben sieht, so beweist das nur, dass er seine Empfindungen im Vergleich mit den Farbennamen der Normalsichtigen, an die er seine Empfindungen von jeher anpassen musste, nicht weiter als nach zwei dieser Namen einzutheilen vermag.

Im Alterthume hat man, obwohl man damals dieselben farbigen Lichter, wie unser Auge heute, zu unterscheiden vermochte, meistens zur sprachlichen Bezeichnung dieser verschiedenen Empfindungen nur drei Namen angewandt, und noch in der Mitte des letzten Jahrhunderts haben wir regelmässig nur von vier Farben des Spectrums gesprochen, von Roth, Gelb, Grün und Blau. Orange, Cyan, Indigo u. s. w. sind Namen, welche Helmholtz dem wissenschaftlichen Sprachgebrauche eingefügt hat, und welche uns jetzt unentbehrlich geworden sind, trotzdem die entsprechenden Farben doch nicht von Helmholtz erfunden wurden, sondern als differente Empfindungen vorhanden waren, ohne dass wir gewöhnt waren, sie sprachlich genau zu fixiren.

Im farbtechnischen Gewerbe existirt zur Zeit eine solche Menge von Farbennamen, dass Jemand, der die Menge der Farbstoffe nur nach den geläufigen sieben Farben des Spectrums ordnen wollte, in diesem Gewerbe als untüchtig gelten würde.

Mit der Annahme, dass die sogen. Farbenblinden (die Dichromaten) nicht mehr als zwei Farben unterscheiden, steht auch die tägliche Erfahrung in Widerspruch. Die Art der Farbenverwechselung spricht dafür, dass sie unzählige differente Empfindungen haben, welche sie unseren Empfindungen nicht anzupassen und welche sie auch nicht zu benennen vermögen.

Auch die Untersuchungen König's haben zur Annahme einer grossen Menge von Differenzen der Empfindung geführt (Produn), welche dem Normalauge wenig oder gar nicht nachstehen dürfte.

Viel Wahrscheinlichkeit hat die Annahme für sich, dass, wenn im Spectrum der Dichromaten nur zwei Farben existiren, diese je nach den Wellenlängen grosse Verschiedenheiten im Farbentone zeigen, eine Annahme welche ich in meiner letzten Publication (l. c.) zu stützen versuchte; aber auch mit dieser Annahme ist die paradoxe Erscheinung des farbigen Contrastes gegen Grün beim Rothblinden nicht zu vereinen. Gegen diese Annahme spricht auch die Art, wie die Dichromaten die Natur malen resp. ein farbiges Gemälde in einer Copie wiedergeben. Um hierüber Auf-



schluss zu erhalten, habe ich ein einfaches farbiges Gemälde, welches den betreffenden Dichromaten unbekannt war, mit Farben, die ihnen ebenfalls unbekannt waren, copiren lassen<sup>1)</sup>. Die Dichromaten haben dabei, obwohl sie die Farben, z. B. rothe und grüne und gelbe Töne, vielfach verwechselten, trotzdem ausnahmslos die Copie so nach dem Originale hergestellt, dass die Bilder eine durchaus harmonische Vertheilung der Parben zeigten, trotzdem die Farben den auf dem Originale befindlichen theilweise gerade entgegengesetzt waren.

Diese Versuche habe ich an etwa zwanzig Personen angestellt und einzelne derselben, welche sich selbst für die Sache interessirten, haben nach längerer Zeit, etwa nach einem halben Jahre, nochmals eine Copie desselben Gemäldes unter denselben Bedingungen angefertigt, ohne die erste Copie wieder gesehen zu haben. Beim zweiten Versuch haben sie genau dieselben Farben (Verwechselungsfarben) benutzt als das erste Mal, so dass die Copie der ersten absolut ähnlich wurde.

Interessant war bei diesen Versuchen, dass unter den von den zwanzig Personen gelieferten Copien nur zwei unter sich ähnlich waren, während alle übrigen so stark von einander abwichen, dass sie Farbenzusammenstellungen eigenen Charakters zeigten. —

Die Ergebnisse dieser Malerei sprechen ebenfalls gegen die Annahme von zwei Farbenempfindungen, deren jede nur Verschiedenheiten des Tones und der Lichtintensität zeigt; dagegen für die Annahme, dass bei den sogenannten Dichromaten ein subjectives Farbensystem, mit anderen als den normalen Grundfarben vorliegt, welches aber über mindestens ebenso viele Variationen der Empfindung verfügt, als das Normalauge sie besitzt.

Ich muss hier aber der Meinung von vorn herein entgegen treten, als wollte ich die Existenz von eigentlicher Dichromasie im Wortsinne bestreiten. Ich bestreite nur, dass dieser physiologisch abnorme Zustand als invariable Erscheinung einen symptomatologisch begrenzten Typus der Empfindung vorstellt, welcher als einziger (eventuell noch in zwei Gruppen — Protanopen und Deutanopen — zerfallender) der Normalempfindung gegenübergestellt werden kann, und an welchem die Richtigkeit oder Unrichtigkeit der Farben-theorien geprüft werden könnte.

---

1) Ueber Farbensehen und Malerei mit sechs farbigen Tafeln. 2. Aufl. München 1902 bei R. Reinhardt.

Ein Empfindungszustand, der nur über zwei Qualitäten verfügt, kommt unzweifelhaft vor; wir treffen ihn nicht allein als physiologische Variante an sonst gesunden Augen, sondern recht häufig als Begleiterin bestimmter Sehnervenerkrankungen, unter Umständen zuweilen, wo er auf ein Auge beschränkt bleibt und das andere, über normale Empfindung verfügende Auge die Empfindung des anderen zu controlliren vermag! Da handelt es sich dann um ganz typische Reduction der früher normalen Empfindung auf ein Zweifarbensystem. Ich habe häufig Gelegenheit gehabt, den Entwicklungsgang dieser Reduction zu beobachten, und habe gefunden, dass der Verlauf derart ist, dass sich am Spectrum zuerst eine Alteration gegen die hellsten Lichter der Mitte, insbesondere das Grün, bemerkbar macht, dass der farbige Eindruck durch die Empfindung Weiss resp. Grau ersetzt wird, dass dann zu einer gewissen Zeit des Verlaufes einzelne Farben aus dem Spectrum in der gleichen Weise verschwinden resp. farblos werden, dass so die Vielseitigkeit der Empfindung vermindert wird, indem zur Zeit vier und später drei Farben, endlich zwei Farben unterschieden werden.

Hier handelt es sich also um erworbene Zustände von Farbensinnstörung, die thatsächlich zur Dichromasie führen können.

Aber ich muss auf Grund einer langjährigen Beobachtung zahlreicher Fälle bestreiten, dass die physiologische Dichromatie mit diesem pathologischen Zustande symptomatologisch identisch ist. — Die Art der Farbensinnstörung bei dieser pathologischen Dichromasie ist doch etwas ganz Anderes, als wir sie bei den sogenannten Dichromaten antreffen. Sie bedeutet für sie eine wirkliche Reduction der Sinnesqualitäten, welche sie überall als lästigen Defect empfinden, während der physiologische Dichromat, der thatsächlich nur zwei Farben im Spectrum sieht, wie das Beispiel des englischen Physikers William Pool lehrt, von der Abnormität seiner Empfindung keine Ahnung hat und erst bei einer physiologischen Vergleichung seiner Empfindungen mit denen des Normalauges auf das Abnorme seines Zustandes aufmerksam wird.

Dieser Zustand wirklicher Dichromasie ist aber viel seltener, als man annimmt; er stellt nämlich nicht die einzige, eventuell (nach den Theorien) in zwei Gruppen zerfallende Form der sogenannten Farbenblindheit vor, sondern repräsentirt offenbar nur einen bestimmten Grad von Farbensinnstörung, welcher durch zahlreiche Uebergänge mit grosser Verschiedenheit des Farbensinnes einerseits in den

Normalzustand der Empfindung, andererseits in vollständige Achromatopsie, den Zustand des Mangels jeglicher Farbenempfindung übergeht. Die Uebergänge von der eigentlichen Dichromasie zum Normalzustande der Farbenempfindung werden durch die anomalen Trichromaten dargestellt.

Dass durch die nothwendig erscheinende Annahme solcher Uebergangsformen die Theorien der Farbenempfindung nicht gestützt werden, wurde schon hervorgehoben.

Bei den obenerwähnten Untersuchungen habe ich Maler kennen gelernt, welche unter den bekannten Stilling'schen pseudoisochromatischen Tafeln die erste erkannten, keine einzige der übrigen, und zwar in keiner Entfernung, zu entziffern vermochten und trotzdem als vorzügliche Coloristen die Farben der Natur, freilich „in ihrer Weise“, darstellten. Sie hatten keine Ahnung davon, dass sie die Natur ganz anders als die Mehrzahl der Menschen sahen und malten.

Wenn man eine grössere Anzahl beliebig ausgewählter Menschen auf ihre Farbenempfindungen untersucht, so findet man functionelle Anomalien in etwa 30—33 % aller Fälle, darunter eine Reihe von Abweichungen, welche nicht so erheblich sind, dass krasse Verwechselungen vorkommen, welche aber doch, namentlich in der Unterscheidung benachbarter Farbentöne und Farbenübergänge, der Norm gegenüber zurückbleiben.

Nachdem ich im Jahre 1872 und 1873 zuerst auf die Häufigkeit dieser Anomalie hingewiesen, haben Lord Raleigh und später von Kries in mehr exacter Weise dargethan, dass, wenn verschiedenen Menschen die Aufgabe gestellt wird, ein bestimmtes gelbes, spectrales Licht aus rothen und grünen Lichtern zu mischen, die verschiedensten Mengen der letzteren genommen werden, so dass fast bei allen Menschen Verschiedenheiten der Empfindung gegen diese Farben angenommen werden müssen.

Meistens lässt sich dann der Zustand der Empfindung auch physiologisch weiter begründen; man findet entweder eine Veränderung resp. Abweichung der Empfindung gegen die relative Ausdehnung der Farbenfelder des Spectrums, in der Regel mit Verschiebung des Helligkeitsmaximums und der Trennungslinie zwischen Grün und Blau, oder eine Veränderung der Reizschwellen, insbesondere der unteren gegen einzelne farbige Lichter oder gegen alle, aber in verschiedenem Sinne, oder endlich, man findet Ver-

kürzungen, resp. Verlängerungen der Spectralenden. Dazu kommen in vielen Fällen ganz abnorme Contrastempfindungen, von denen weiter unten die Rede sein soll. Besonders häufig ist die Verkürzung des rothen Spectralendes zu beobachten. Sie findet sich, wie erwähnt, von den geringsten eben messbaren Graden bis zum völligen Verschwinden des ganzen Roth. Die Verkürzung hängt in hohem Grade ab von der Lichtstärke. Je grösser die Verkürzung ist, desto erheblicher pflegt die Störung des Farbensinnes zu sein.

Bei erheblicher Verkürzung des rothen Endes, z. B. bei totaler Rothblindheit, ist der Umfang derjenigen Lichtstrahlen, d. h. Aetherbewegungen, welche das menschliche Auge zu erregen vermögen, um einen erheblichen Bruchtheil verringert. Alle Aetherwellen, welche das menschliche Auge erregen, zusammengenommen, liefern die Empfindung Weiss. Wenn man der Summe dieser Aetherwellen resp. Lichtstrahlen, welche zusammen weiss geben, diejenigen Aetherwellen, welche die Empfindung Roth bewirken, entzieht, so entsteht im Normalauge eine Empfindung, die nicht mehr Weiss ist, sondern Grün.

Wenn also die Empfindungen, die der Rothblinde von den Spectralfarben hat, mit den unserigen überhaupt vergleichbar sind, müsste bei ihm die Weissempfindung mit unserer Grünempfindung identisch sein. Jedenfalls müsste das Weiss des Rothblinden (physikalisch) mit dem Grün des Normalauges mehr Aehnlichkeit besitzen als mit dem Weiss des Normalauges.

Wenn wir bei der Prüfung der Contrastempfindung grünes Licht und weisses benutzen, würden wir nach dieser Voraussetzung für das Auge des Rothblinden den gleichen (d. h. geringen) Lichtreiz summiren; jedenfalls würden wir keinen Farbencontrast erwarten dürfen. Dennoch macht der Rothblinde die sichere Angabe, dass er bei dem erwähnten Experiment mit grüner und weisser Beleuchtung den subjectiven Schatten deutlich gefärbt sieht, und nennt ihn gewöhnlich blau.

Physiologisch verwechselt auch der Rothblinde weisse Objecte nie mit grünen. Das Weiss des Rothblinden ist vielmehr, seiner Angabe nach, vollkommen identisch mit dem Weiss des Normalauges.

Im Normalauge liefern bestimmte complementäre Lichter, in richtigem Mengenverhältniss gemischt, ebenfalls die Empfindung weiss, z. B. gelbe und blaue. Auch beim Rothblinden lässt sich aus einem bestimmten Gelb und Blau die Empfindung Weiss mischen. Wie verhält sich nun dieses Weiss zu demjenigen, welches bei ihm sämmt-

liche Farben ohne Roth hervorbringen? Die Farbengleichungen am Farbenkreisel beweisen, dass diese Empfindungen ihm identisch sind, aber von denen des Normalauges, welches sie nicht anerkennt, abweichen. Diese Erwägungen lehren uns ebenfalls, dass bei dem Rothblinden nicht allein Roth und Grün, sondern auch Weiss und dass überhaupt alle seine Farbenempfindungen ihrem psychologischen Inhalt nach sich mit den unserigen nicht vergleichen lassen.

Wie verhalten sich nun aber diejenigen Dichromaten, welche keine Verkürzung des langwelligen Spectralendes zeigen dem Farbencontraste gegenüber, und wie verhalten sich dagegen insbesondere die zahlreichen anomalen Trichromaten.

Es wurde schon bemerkt, dass die Verschiedenheit, welche die einzelnen Fälle unter einander zeigen sich häufig im Verhalten der Reizschwellen und dann in dem Verhalten ihrer Contrastempfindungen äussert.

Wenn man die untere Schwelle gegen ein und dieselbe Wellenlänge der einzelnen Spectralfarben bei verschiedenen Dichromaten oder anomalen Trichromaten bestimmt, so ergeben sich die grössten Unterschiede der einzelnen untersuchten Personen unter sich und auch grosse Abweichungen vom Normalauge. Die Augen derselben sind gegenüber dem Normalauge und auch unter einander gegen das Licht der einen Farbe um vieles empfindlicher und gegen das Licht einer anderen Farbe um vieles unempfindlicher.

Es bedarf bei dem heutigen Stand und dem Ansehen der schon erwähnten theoretischen Voraussetzungen über Stäbchen resp. Weiss-schwarzvalenz der besonderen Motivirung, dass wir der unteren Farbenschwelle eine besondere Bedeutung für die Empfindung der Farbe beimessen und in der Messung derselben die Bestimmung der ersten Wirkung homogenen Lichtes auf ein und dieselbe Empfindungseinheit der Netzhaut erkennen. — Das Unbestimmte des Eindrucks an der unteren Schwelle findet sich bei minimalen Reizen auf allen Sinnesgebieten wieder.

Jedes homogene Licht erzeugt für uns sowohl an seiner unteren als an seiner oberen Reizgrenze eine unbestimmte Empfindung von Grau resp. Weiss, aus welcher die Qualität des Eindrucks der Farbe sich allmählig und unmerklich entwickelt. Die unbestimmte Licht- resp. Weissempfindung an der unteren Schwelle hat ebensowenig und

ebensoviel qualitative Färbung wie das unbestimmte Weiss, welches wir bei jedem homogenen Licht empfinden, wenn es stark der Intensität nach gesteigert wird.

Die sog. spezifische oder Farbenschwelle homogener Lichter steht zu der unteren Schwelle in einem äusserst lockeren Verhältniss, welches bei demselben Beobachter von der Adaptation, von dem Eigenlicht der Netzhaut etc. ebenso abhängig ist als von zeitlichen, körperlichen und nervösen Dispositionen.

Ausserdem existiren hier die grössten individuellen Unterschiede, durch welche die meisten Augen von einander abweichen.

Immerhin lassen sich aber die Messungen, die an Normalaugen für die obere und untere Schwelle gesondert angestellt werden, mit einander vergleichen, und der Vergleich zwischen beiden lässt noch immer eine gewisse Regelmässigkeit erkennen.

Bei den Dichromaten aber und bei den sog. anomalen Trichromaten finden sich Schwellenwerthe, welche so stark von den an Normalaugen beobachteten abweichen, dass durch das Verhalten der unteren Schwelle allein häufig schon die Anomalie der Empfindung erkannt werden kann.

Es fehlte bisher an zuverlässigen Methoden zur Untersuchung der Schwellenwerthe für farbige Lichter geringster Dimension. Da die Schwellen der Farbenempfindung neuerdings auch zur Erklärung bestimmter physikalischer Erscheinungen (z. B. über Grau und Rothglut) herangezogen werden, sei hiermit auf eine vorzügliche Methode, die Farbenswellen zu untersuchen, hingewiesen, welche ich bei ultramikroskopischen Untersuchungen über Farbstoffe, die im Wasser suspendirt sind (z. B. Aquarellfarben) angestellt, habe und über welche ich in der Ophthalmologischen Klinik Nr. 16. 1903 und ferner in der Physikalischen Zeitschrift 4. Jahrg. Nr. 30 berichtet habe.

Bei der erwähnten Untersuchung kann man bei richtiger Verdünnung des Farbstoffes die kleinsten integrirenden Theilchen in gänzlich dunklem Felde selbstleuchtend machen, wobei den Molekülen nahekommende Theilchen von 5—10  $\mu\mu$  Grösse, deren lineare Dimension etwa  $\frac{1}{50}$  der Wellenlänge gelben Lichtes gleichkommt, in ihrer Eigenfarbe leuchten.

Die Intensität dieses Leuchtens ist aber von der Beleuchtung durch einen seitlich einfallenden Lichtkegel in der Weise abhängig, dass die Theilchen ausserhalb des Focus relativ schwach und im Focus relativ stark beleuchtet sind. Dementsprechend sieht man diese Theilchen bei schwacher Beleuchtung als äusserst kleine Lichtpunkte, welche bei mittlerer Beleuchtung farbig und im Focus bei stärkster Beleuchtung grell weiss werden.

Diese Theilchen liefern bei der durch das neue Mikroskop erzielten Vergrösserung das kleinste, eben noch wahrnehmbare Netzhautbild. Sie stellen Licht-



resp. Farbenpunkte dar, welche die Netzhaut eben noch zu empfinden im Stande ist.

Die Untersuchungsmethode bietet jede Gewähr dafür, dass mit der *macula lutea* fixirt wird, — also Stäbchenfunction ausgeschlossen werden kann. Alle farbigen Theilchen haben hier eine untere farblose Schwelle, die rothen nicht ausgenommen.

Die weisse Valenz farbiger Lichter — die untere Schwellenempfindung —, dann die farbige Valenz dieser Lichter und endlich die weisse Valenz der stärksten Intensitäten derselben Lichter ist also an die Function derselben kleinsten Einheiten (Zapfen) der *fovea centralis* gebunden.

Bei Erwähnung der Rothblindheit wurde schon mitgetheilt, dass die untere Schwelle für alle rothen Lichter, die überhaupt noch empfunden werden, erheblich vergrössert ist. Die untere Schwelle steht hier also ganz offenbar mit dem Defect für Rothempfindung in directem Verhältniss und ist als der erste Beginn dieser Empfindung zu betrachten.

Aber wo ein Defect für Roth vorkommt (also bei Verkürzung des rothen Spectralendes), findet sich für irgend eine andere Farbe, z. B. für Blau, wie es scheint, ausnahmslos, die Empfindung weit über die Norm gesteigert, und dann ist regelmässig auch die untere Schwelle für dieselbe Farbe bedeutend kleiner als normal.

Bei der Prüfung der Contrastempfindung gegen farbiges Licht verhalten sich die sogenannten anomalen Trichromaten sehr verschieden. Viele derselben lassen keine Unregelmässigkeiten erkennen und empfinden die Contrastfarben bei derselben Stärke der Zumischung farbigen Lichtes zum Weissen wie das Normalauge. — Bei vielen aber zeigt sich die Contrastempfindung gegenüber der Norm für einzelne farbige Lichter stark herabgesetzt. Es gibt Fälle, wo die Herabsetzung sich auf einzelne Farben beschränkt, während sie für andere Farben normal ist. In einer Reihe von Fällen endlich ist die Contrastempfindung für die eine Farbe stark, für eine andere Farbe schwächer vermindert; für eine oder mehrere Farben kann sie auch erhöht sein. Es kommen hier also die grössten Verschiedenheiten bei verschiedenen anomalen Trichromaten vor.

Nachstehend sei ein Fall solcher Anomalie der Farbenempfindung kurz mitgetheilt.

S., Seminarist, 18 Jahre alt, in Weimar, ist leicht kurzsichtig, hat aber mit sph — 0,5 D beiderseits normale Sehschärfe und normales Gesichtsfeld für weiss wie auch für farbige Objecte. —

Er verwechselt bisweilen, doch verhältnissmässig selten die Farben, — von Stilling's isochromatischen Tafeln erkennt er aber nur Tafel 1 und 10. Die übrigen Tafeln vermag er auch in der Nähe nicht zu entziffern. Der Lichtsinn ist für gewöhnliches weisses Licht, ungefärbten Objecten gegenüber — z. B. bei Anwendung des Förster'schen Lichtmessers, den weissen Liniensystemen auf schwarzem Grunde gegenüber — normal. Gegenüber farbigen Objecten und weisser Beleuchtung zeigt sich der Lichtsinn für Gelb etwas geringer, für Blau etwas höher als normal.

Ein auffallendes Resultat gibt die Prüfung der Sehschärfe bei Anwendung von farbigen Gläsern, durch welche der untersuchte Seminarist S. hindurchsieht.

Das normale Auge hat die bessere Sehschärfe bei Benutzung der gelben und die schlechtere bei Benutzung einer blauen Scheibe. — Bei Herrn S. verhält es sich umgekehrt. Er sieht durch die gelbe Scheibe halb so gut als das Normalauge, hat aber bei Benutzung des blauen Glases die gleiche Sehschärfe als das Normalauge, wenn letzteres dasselbe Glas benutzt.

Die Empfindung des Contrastes ist für alle farbigen Lichter herabgesetzt, aber für die verschiedenen Farben in verschiedenem Grade; am geringsten ist der Contrast für Gelb, er beträgt  $\frac{1}{10}$  der Norm; d. h. wenn man zu einer gegebenen farblosen Beleuchtung ein gelbes Licht zumischt, so entsteht an jener Stelle der beleuchteten Fläche, wo das gelbe Licht (durch einen schattengebenden Körper aufgehalten) nicht hingelangt, die Contrastfarbe (Blau) erst bei einer Steigerung der gelben Beleuchtung, welche zehn Mal grösser ist, als ihrer das Normalauge zur Wahrnehmung desselben Contrastes bedarf.

Man kann also sagen, dass die Schwelle der Contrastempfindung gegen gelbes Licht bei dem Herrn S. zehn Mal grösser, die Empfindlichkeit gegen diesen Contrast also zehn Mal kleiner ist als beim Normalauge.

Demnächst ist die Contrastempfindlichkeit des Herrn S. am geringsten für Roth. Sie ist acht Mal kleiner als in der Norm. Für Grün beträgt sie  $\frac{1}{4}$  und für Blau  $\frac{1}{8}$  der normalen Empfindung. —

Es gibt also zahlreiche Personen mit abweichendem Farbensinn, welche bei der Unterscheidung von Spectralfarben unsicher urtheilen, gelegentlich auch objective Körperfarben verwechseln, welche aber weder zu den Roth- noch zu den Grünblindten — (Rothgrün- resp. Blaugelbblindten) — zu rechnen sind.



Man hat sie, ohne dass dadurch, meiner Meinung nach, etwas für die bestehenden Theorien gewonnen wurde, als anomale Trichromaten bezeichnet.

Bei solchen Personen wird häufig, wie oben begründet worden ist, neben der Unsicherheit der Farbenunterscheidung als einzige Abnormität der Empfindung eine Vergrößerung der Reizschwelle und ein abnormer simultaner Contrast gegen farbige Lichter nachgewiesen.

---

(Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn.)

## Das reine Glykogen.

Von

Madame **Z. Gatin-Grużewska**,  
Licenciée ès sciences.

---

(Mit 1 Textfigur und Tafel I u. II.)

---

Als mir, Geheimrath Pflüger gütigst gestattete in seinem Laboratorium zu arbeiten, folgte ich mit Vergnügen seinem Vorschlage, ein möglichst reines Präparat von Glykogen herzustellen, das weder Asche noch stickstoffhaltige Substanzen enthielt.

### 1. Die Methode.

Zur Darstellung meiner Präparate habe ich mich der Pflüger-Nerking'schen<sup>1)</sup> Methode bedient und die Mittel benutzt, welche Claude Bernard<sup>2)</sup> schon zur Reinigung des Glykogenes angewandt hatte.

Das ganze Verfahren lässt sich in drei Haupttheile zerlegen:

1. Aufschliessung der Gewebe und Extrahirung des Glykogenes.
2. Reinigung des Glykogenes von den stickstoffhaltigen Substanzen.
3. Reinigung des Präcipitates von anorganischen Beimischungen.

Zwischen diese drei Haupttheile des Verfahrens schieben sich noch zwei Vorgänge von nicht minderer Wichtigkeit.

Es müssen noch die Substanzen wieder ausgeschieden werden, die anfänglich zur Reinigung des Glykogenes hinzugefügt wurden.

Möglichst frisches Fleisch oder Leber wird abgewogen, durch die Fleischhackmaschine getrieben und in einen Kolben mit siedendem Wasser gethan. Auf 100 g zerkleinertes Gewebe rechnet man wenigstens 200 ccm Wasser. Das Gemisch wird 5—6 Stunden auf dem stark kochenden Wasserbade erhitzt, dann wird der Auszug abgegossen, abgekühlt und durch Glaswolle filtrirt. Die schon ziem-

---

1) Eine neue Methode zur Bestimmung des Glykogenes. Pflüger's Arch. Bd. 76 S. 531—551. 1899.

2) Compt. rend. t. 44 p. 578. 1857.

lich reine, aber noch trübe Flüssigkeit wird noch ein Mal durch Papier (Schleicher & Schüll) filtrirt. Das durchsichtige Filtrat wird nun nach der Pflüger-Nerking'schen Methode<sup>1)</sup> behandelt. Auf

800 ccm Lösung 80 g JK,  
40 ccm 60 % KOH-Lösung,  
400 ccm Alkohol 96 % Tr..

Der weisse, feinpulverige Niederschlag setzt sich nach einigen Stunden ab. Die klare darüber stehende Flüssigkeit saugt man ab und filtrirt das Glykogen durch ein gehärtetes Filter (man wäscht vorher das Filter sorgfältig mit kochendem Wasser).

Wenn die Flüssigkeit vollständig abgetropft ist, wäscht man das Glykogen zwei Mal mit folgender Lösung:

500 ccm Wasser,  
50 g JK,  
250 ccm Alkohol von 96 %,  
25 ccm KOH von 60 %,

und hierauf zwei Mal sorgfältig mit 66 %igem und zwei Mal mit 96 %igem Alkohol. Das Glykogen wird dann auf dem Filter mit abgekochtem warmem Wasser aufgelöst und noch ein Mal mit JK wie vorher gefällt.

Um das Präparat von JK zu reinigen, wird das Glykogen wieder auf dem Filter aufgelöst und nur mit einem Volum 96 %igen Alkohols gefällt und wieder, wie oben gesagt, gewaschen.

In diesem Stadium gibt das Präparat mit Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure schon keine Spur von Trübung mehr. Da aber Nerking<sup>2)</sup>, der sich dieser Methode zur Reinigung seines Glykogenes bediente, in seinem Präparate noch 0,026 % Stickstoff gefunden hat, so habe ich mein Glykogen nach Claude Bernard<sup>3)</sup> mit KOH behandelt, um jede Spur von stickstoffhaltigen Substanzen zu entfernen.

Schon Pavy, Kühne<sup>4)</sup> und Weiss<sup>5)</sup> haben behauptet, und

---

1) Eine neue Methode zur Bestimmung des Glykogenes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 76 S. 531—551. 1899.

2) Ueber die elementare Zusammensetzung und das Invertirungsvermögen des Glykogenes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 85 S. 320—329. 1901.

3) Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale. 1877.

4) Lehrbuch der physiologischen Chemie S. 63. 1868.

5) Zur Statik des Glykogenes im Thierkörper. Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 64 Abth. I S. 284.

Pflüger<sup>1)</sup> hat nachgewiesen, dass eine concentrirte KOH-Lösung ohne Wirkung auf das Glykogen ist. Da aber Claude Bernard keine genauen Vorschriften für sein Verfahren hinterliess, so wandte ich die Methode, welche Pflüger<sup>2)</sup> in seiner quantitativen Analyse angibt, an.

Die so gewonnene Menge Glykogen wird von dem Filter sorgfältig abgenommen, in möglichst wenig heissem 30 %igen KOH (das beste Merck .1<sup>a</sup>) aufgelöst und eine Stunde in einem Kolben auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Darauf wird es abgekühlt, mit dem doppelten Volum Wasser verdünnt und mit einem Volum 97 %igen Alkohols gefällt.

Schon nach wenigen Stunden setzt sich das weisse Glykogen in groben Flocken gut ab; die darüber stehende Flüssigkeit wird abgesaugt, der Niederschlag durch ein gehärtetes, gut ausgewaschenes Filter filtrirt und nach dem Abtropfen der Flüssigkeit zwei Mal mit folgender Lösung gewaschen:

Ein Volum KOH von . . . . . 15 %

Ein Volum Alkohol von . . . . . 96 %.

Dann zwei Mal mit 66 %, 96 %igem und schliesslich absolutem Alkohol und Aether gewaschen.

Nach der Behandlung mit KOH folgt eine ganze Reihe von Fällungen mit einem, höchstens zwei Volum 96 %igen Alkohols, welche den Zweck haben, das Präcipitat von KOH wieder zu reinigen. Durch einige Tropfen Phenolphthaleïn oder noch besser durch Rosolsäure kann man sich sofort überzeugen, ob noch Spuren von KOH in dem abgetropften Alkohol sind. Nach fünf oder sechs derartigen Fällungen behandelt man das Glykogen mit Essigsäure, wie es Claude Bernard<sup>3)</sup> vorschlägt, um die anorganischen Substanzen zu entfernen.

Die Glykogenlösung wird mit einer kleinen Menge Essigsäure angesäuert und mit einem Volum 96 %igen Alkohols gefällt, die Flüssigkeit sofort nach dem Absetzen des Niederschlages abgesaugt, das Glykogen filtrirt und sorgfältig, wie schon früher beschrieben, gewaschen.

1) Ueber das Verhalten des Glykogenes in siedender Kalilauge. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92 S. 81—101. 1902.

2) Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93 S. 63—185.

3) Compt. rend. t. 44 p. 578. 1857.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 102.

Dem gleichen Verfahren wurde das Präparat drei Mal unterworfen.

Nach der Behandlung mit Essigsäure fällt man das Glykogen drei bis vier Mal, um es von der Essigsäure vollständig zu reinigen. Das letzte Mal wird das Glykogen mit einem säurefreien absoluten Alkohol gefällt. Auch der angewendete Aether muss ganz säurefrei sein. Nach 16–18 Fällungen wird das schneeweisse Präparat zwei Tage constant mit absolutem Alkohol in folgender Weise gewaschen: Man verschliesst den Trichter mit einem Gummischlauch und einer Klemme, giesst Alkohol auf das Glykogen und lässt denselben nach einigen Stunden abfliessen.

Auf dieselbe Weise wird das Glykogen mit Aether drei Tage lang gewaschen, bis es endlich auf dem Filter in Stücke zerfällt. Hierauf wird es in einen Exsiccator über Chlorcalcium gestellt und der Exsiccator mit der Wasserpumpe evacuirt. Um den Aether gänzlich zu entfernen, ist es rathsam, eine längere Zeit Luft durch das Glykogen streichen zu lassen, indem man den Trichter mit der Wasserpumpe vereinigt. Das Glykogen muss während dessen sorgfältig mit Filterpapier und einem Uhrglase bedeckt sein.

Das so vorbereitete Glykogen ist ein schneeweisses Pulver, das weder Geruch noch Geschmack haben soll. Durch den Geschmacksinn kann man das Präparat ausgezeichnet daraufhin prüfen, ob noch Aether daran haftet.

Im Exsiccator über Chlorcalcium oder über Phosphorsäureanhydrid kann man Glykogen Monate lang für weitere Bearbeitung aufheben. Wenn man es bei 100° C. im Trockenschrank trocknen will, muss es auf das Feinste zerrieben werden, einen Tag bei 60° C. stehen und erst dann in eine Temperatur von 100° C. gebracht werden. Auf diese Weise vermeidet man vollständig das Anbrennen, das der anhaftende Aether verursacht, sowie die Bildung von unlöslichen Klumpen, die E. Külz<sup>1)</sup> erwähnt.

Für meine Präparate brauchte ich höchstens zwei Tage, um das Glykogen bei 100° C. auf constantes Gewicht zu bringen. Es kann aber Tage, ja Wochen lang im Trockenschrank bei 100° C. stehen, ohne im Geringsten seine weisse Farbe zu ändern; aber es verliert an Opalescenz und gibt schwächere Jodreaction. Von diesen Ver-

---

1) Ueber das Drehungsvermögen des Glykogenes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24 S. 85–90. 1881.

änderungen habe ich mich überzeugt an einem Präparat, das ich zu diesem Zweck zehn Tage in den Trockenschrank bei 100° C. gestellt hatte.

Ich kann nicht unterlassen, hier eine Erfahrung mitzutheilen, die ich gemacht habe, als ich einen Theil vom Glykogen im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  trocknete. Dieses so getrocknete Glykogen hatte eigenthümliche Eigenschaften. Die wässerige Lösung schien viel trüber zu sein, und beim Stehen zeigte es gelatinartige weisse Flocken, die die Filter verstopften und in kaltem Wasser unlöslich blieben. Diese Flocken färbten sich mit Jod braun.

Wurde das Präparat für einige Stunden in den Trockenschrank bei 100° C. gestellt, so schmeckte es deutlich süß, gab gelbliche, durchsichtige, wässerige Lösung und reducirte Allihn'sche Lösung stark. Man kann sich diese Veränderung folgendermaassen erklären: Das Glykogen ist ein ungemein leicht stäubendes Pulver; beim Auspumpen des Exsiccators mit der Quecksilberpumpe sind wahrscheinlich kleine Glykogenpartikelchen aufgehoben worden und dann in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  hineingefallen. Durch die Reduction der Schwefelsäure entstandene schweflige Säure hat im Vacuum das Glykogen angegriffen. Die Schwefelsäure war braun geworden, und auf meinen Präparaten konnte man eine Spur von rosiger Färbung auf der Oberfläche des Glykogenes und an den Wänden der Wägegläschen wahrnehmen.

Es scheint somit nicht rathsam, das Glykogen im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu trocknen.

Fränkel<sup>1)</sup> hat auch in seinen Glykogenpräparaten, die er im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getrocknet hat, und die er nachher bei 100° C. zum constanten Gewicht brachte, einen Unterschied beobachtet, nämlich eine unerklärliche Verminderung des Drehungsvermögens. Sabanajeff<sup>2)</sup> wundert sich ebenfalls, dass seine Glykogenpräparate, die er im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  trocknet und dann in eine Temperatur von 100° C. stellt, vier Mal so grosse Gefrierpunktserniedrigung wie dieselben Präparate, die nicht bei 100° C. getrocknet waren, zeigen. Von Spuren schwefliger Säure angegriffen, verwandelt sich das Glykogen allmählich in dextrinartige Körper, und diese Umwandlung wird durch die Hitze des Trockenschrankes beschleunigt.

---

1) Studien über Glykogen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 52 S. 125—137. 1892.

2) Journ. d. russ. phys.-chem. Gesellsch. 1889 S. 515—525. (Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 5 S. 192.)

Wenn man die Fällungen vom Anfange der Reinigung bis zum Ende beobachtet, so erscheint das Glykogen stets als ein weisser, mehr oder weniger flockiger Niederschlag, der am Anfange des Verfahrens stark am Glase haftet. Ist das Glykogen aber vollständig rein, so lässt es sich leicht mit absolutem Alkohol von der Gefässwandung abspülen. Mit der Reinheit des Präparates nimmt der Niederschlag immer mehr an Volum zu, braucht natürlich mehr Wasser zur Lösung und wird auch dadurch das nächste Mal schwieriger gefällt. Eine gewisse Menge von Glykogen, die bei den ersten Fällungen nur ein einziges schwedisches Filter von 15 cm füllt, wird am Ende der Reinigung deren drei bis vier brauchen.

Ich habe meine Präparate immer in möglichst wenig abgekochtem heissem Wasser aufgelöst und bei der Fällung nie NaCl zum Alkohol zugegeben, wie es E. Külz<sup>1)</sup> vorschlägt. Um dieselbe zu beschleunigen, habe ich nur Aether zugegossen.

Auf die früher beschriebene Weise wurden mehrere Glykogenpräparate gewonnen, zwei aus Pferdefleisch und drei aus Hundeleber. Die Hunde wurden nach acht- bis zehntägigem Hungern auf Glykogen nach Pflüger's Anweisungen gefüttert und am vierten oder sechsten Tage darnach getödtet. Das Futter für jeden Hund wurde nach der Rameau'schen Formel in Calorien berechnet und doppelt so viel in Form von Fleisch, Zucker (Rohrzucker) und Reis in gleichen Mengen den Hunden verabreicht.

Der erste Hund nahm wenig zu sich und gab keine beträchtlichen Mengen Glykogen.

Bei den beiden anderen betrug das Gewicht der Leber 7—8 % des Gesamtgewichtes. Von jeder Leber wurden 50 g genommen, in denen nach Pflüger's<sup>2)</sup> quantitativer Methode das Glykogen als Zucker bestimmt worden ist.

Eine Leber ergab 18,88 %, die andere 19,89 % Zucker.

---

1) Zur Kenntniss des Glykogens. Bericht. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 15 S. 1300. 1882.

2) Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93 S. 63—185.

## 2. Reinheit der Präparate.

Es wurde von jedem der fünf Glykogenpräparate, die nach der oben beschriebenen Methode vorbereitet waren, eine Aschenanalyse gemacht. Von dem Präparate (Pferdemuskelglykogen), das nur ein Mal mit Pflüger-Nerking's JK-Methode behandelt und zehn Mal gefällt worden war, hatte ich nur so viel, dass damit die Trefflichkeit der Methode nachgewiesen werden konnte.

1,079 g der bei 100° C. getrockneten, in Platinschale verbrannten Substanz gab 0,002 g Asche.

Alle anderen Glykogenpräparate, die zu den sämtlichen Analysen und Bestimmungen benutzt wurden, waren zwei Mal mit der JK-Methode behandelt und 16—18 Mal gefällt, im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Phosphorsäureanhydrid oder Chlorcalcium getrocknet.

Sie gaben folgende Resultate:

1. Pferdemuskelglykogen, 0,534 g Substanz verbrannt, gab keine Spur von Asche.

2. Hundeleberglykogen, auf 1,073 g Substanz 0,00025 g Asche.

3. Hundeleberglykogen, 1,249 g Substanz gab keine Spur von Asche.

4. Hundeleberglykogen, ein Präparat, mit dem die Inversion, optische und andere Bestimmungen gemacht wurden.

3,471 g Substanz gab 0,0005 g Asche, einige lockere Körnchen, die sich als Eisenoxyd erwiesen. Dieses ist wahrscheinlich mit KOH in's Präparat gekommen, denn das beste KOH enthält eine gewisse Menge Eisen.

Die Stickstoffbestimmungen wurden nach der Kjeldahl-Wilfarth'schen<sup>1)</sup> Methode ausgeführt, mit Zusatz von 0,1 ccm von Hg. Die Schwefelsäure war so gestellt, dass 0,1 cbcm davon 0,0002 g Stickstoff entsprach, und 10 ccm  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurden mit 9,9 ccm entsprechenden KOH neutralisirt. Als Indicator habe ich mich frisch vorbereiteter Cochenilletinctur bedient. Drei Analysen wurden ausgeführt, zwei von Pferdemuskelglykogen und eine von Hundeleberglykogen.

Die Quantitäten der angewendeten Substanz waren: 3 g; 3,047 g und 3,248 g.

---

1) Argutinsky, Ueber die Kjeldahl-Wilfarth'sche Methode der Stickstoffbestimmung unter Berücksichtigung ihrer Anwendung zu Stoffwechselversuchen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 46 S. 581, 593. 1890.



Alle drei Analysen haben keine Spur Stickstoff nachgewiesen.

10 ccm  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurden, mit destillirtem, abgekochtem Wasser verdünnt in die Peligot'schen Röhren gegossen, und nach dem Verlauf der Analysen brauchte ich zur Neutralisation derselben: 9,9; 9,85; 9,9 ccm entsprechenden KOH.

Nach obigen Resultaten glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, dass das dazu verwendete Glykogen das reinste ist, was bis jetzt hergestellt wurde.

Es wurden die Elementaranalysen von den Glykogenpräparaten gemacht. Die erste habe ich ausgeführt; die zwei anderen hat Herr Dr. C. Thode, chemischer Assistent am physiologischen Institut, für mich gemacht. Es ist mir eine besondere Freude, ihm für seine lebenswürdige Mithülfe meinen herzlichen Dank an dieser Stelle aussprechen zu können.

Das Glykogen wurde auf einem Platinschiffchen im Sauerstoffstrome bei vorgelegtem Kupferoxyd verbrannt.

#### 1. Analyse. Hundeleberglykogen I.

0,1710 g Substanz gab 0,2780  $\text{CO}_2$ ; 0,0950  $\text{H}_2\text{O}$ . Nach der Formel  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$ :

berechnet C = 44,44 %; H = 6,17 %,  
gefunden C = 44,33 %; H = 6,17 %.

#### 2. Analyse. Hundeleberglykogen I.

0,1590 g Substanz gaben 0,2592  $\text{CO}_2$ ; 0,0880  $\text{H}_2\text{O}$ ;

berechnet C = 44,44 %; H = 6,17 %,  
gefunden C = 44,45 %; H = 6,14 %.

#### 3. Analyse. Hundeleberglykogen II.

0,2497 g Substanz gab 0,4060  $\text{CO}_2$ ; 0,1397  $\text{H}_2\text{O}$ ;

berechnet C = 44,44 %; H = 6,17 %,  
gefunden C = 44,33 %; H = 6,21 %.

Diese Zahlen stimmen überein mit den Resultaten, welche die vier folgenden Autoren gefunden haben:

Kekule<sup>1)</sup>       $\left\{ \begin{array}{l} \text{C} = 44,49 \% \\ \text{H} = 6,49 \% \end{array} \right.$

---

1) Ueber den zuckerbildenden Stoff der Leber. Chem.-pharmakol. Centralblatt 1858 S. 300.

Klinksieck <sup>1)</sup>	{	C = 44,50 ‰,
		H = 6,38 ‰,
Nerking <sup>2)</sup>	{	C = 44,33 ‰ bis 44,34 ‰,
		H = 6,47 ‰ „ 6,66 ‰.
Harden <sup>3)</sup>	{	C = 44,06 ‰ „ 44,41 ‰,
		H = 6,30 ‰ „ 6,34 ‰,

was der Formel  $C_6H_{10}O_6$  entspricht.

Die anderen Autoren haben niedrigere Werthe für den Kohlenstoff bekommen<sup>4)</sup>.

Ich brauche hier kaum zu erwähnen, dass das von mir bereitete Glykogen Jodreaction zeigte. Die wässerigen Lösungen von Muskel- wie von Leberglykogen gaben mit einem Tropfen Jodlösung stets weinrothe Färbung, die beim Bewegen der Flüssigkeit bei durchfallendem Lichte einen Stich in's Braunrothe zeigt, wie man es im Malagawein sehen kann, wonach man das Glykogen von den Dextrinen, die dieselbe Jodfärbung aufweisen, unterscheiden kann.

Mit Allihn'scher Lösung im Wasserbade nach Pflüger  $1\frac{1}{2}$  Stunde gekocht, gibt das Glykogen keine Spur von Reduction. Mit Orcin gibt es keine Pentosenreaction, sowie es Bendix und Wohlgemuth<sup>5)</sup> für das durch die Methode von Brücke-Külz gewonnene Glykogen gefunden haben.

### 3. Drehungsvermögen.

Das Drehungsvermögen des Glykogens ist von den Autoren verschieden angegeben. Weil alle Bestimmungen vor mir mit unreinem Glykogen ausgeführt sind, was durch die Elementaranalyse desselben bewiesen ist, war eine neue Bestimmung mit absolut reinem Glykogen nöthig.

Das Drehungsvermögen =  $+200^\circ$  fand Meding.

1) Gorup-Bozanez, Ueber eine einfache Gewinnung und Reindarstellung des Glykogens. Liebig's Annalen Bd. 118 S. 227. 1861.

2) Ueber die elementare Zusammensetzung und das Invertirungsvermögen des Glykogenes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 85 S. 320—329. 1901.

3) Pflüger's Glykogen Bd. 96 S. 155. 1903.

4) E. Külz und Bornträger, Ueber die elementare Zusammensetzung des Glykogens. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24 S. 19.

5) Ueber Reindarstellung des Glykogenes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80 S. 238—240.

Boehm und Hoffmann<sup>1)</sup> fanden mit dem Halbschatten-Apparate von Schmidt und Haensch für das Leberglykogen der Katze und des Kalbes aus sieben Bestimmungen im Mittel  $[\alpha]_j = 226,7^\circ$  (was gleich  $[\alpha]_D = 200,5^\circ$  ist), und der Unterschied zwischen dem kleinsten und dem grössten Werthe ist  $= 26,2^\circ$ . Sie haben Lösungen von 0,1—0,5 % angewendet. B. Hofmann, Luchsinger<sup>2)</sup>, Finn<sup>3)</sup> gaben sehr niedrige Werthe an, zwischen  $[\alpha]_j = 127,27^\circ$  (Luchsinger) und  $[\alpha]_j = 163^\circ$  (Finn).

E. Külz<sup>4)</sup>, welcher Glykogen nach der Methode von Brücke vorbereitet und es bei  $100^\circ$  C. fünf bis sechs Tage trocknet. Mit dem Apparate von Schmidt und Haensch von 14 Bestimmungen gibt  $[\alpha]_j$  im Mittel  $= 211^\circ$  ( $[\alpha]_D = 186,6^\circ$ ). Der Unterschied zwischen den verschiedenen Bestimmungen beträgt  $22,6^\circ$ .

Fränkel<sup>5)</sup> bekommt im Mittel aus vier Bestimmungen  $[\alpha]_D = 197,9$  mit dem Apparate von Lippich. Der Unterschied zwischen den Ablesungen  $= 1,7^\circ$ .

Landwehr<sup>6)</sup> mit einer 4,32 %igen (!!!) Lösung macht eine einzige Bestimmung,  $[\alpha]_D = 213,3^\circ$ .

Cremer<sup>7)</sup> bekommt  $[\alpha]_D = 198,9^\circ$ .

Cramer<sup>8)</sup> findet  $[\alpha]_D = 200,2^\circ$ . Der Unterschied zwischen den Bestimmungen  $= 10,1^\circ$ .

Huppert<sup>9)</sup> hat 0,3—,47 %ige Lösungen von Hundeleberglykogen angewendet. Das Gewicht des Glykogenes wurde aus dem durch Inversion erhaltenen Zucker berechnet, und die Drehung sowohl der Glykogen- als Zuckerlösung mit dem Polarimeter von Lippich zu  $[\alpha]_D = 196,63^\circ$  gefunden. Dieser richtige Werth ist die Folge mehrerer sich zufällig aufhebender Fehler. Bei der

1) Ueber das Verhalten des Glykogenes nach Injectionen desselben in den Blutkreislauf. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 7 S. 489—494. 1877.

2) Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 8 S. 294. 1874.

3) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg N. F. Bd. 11. 1877.

4) Ueber das Drehungsvermögen des Glykogens. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 24 S. 85—90. 1881.

5) Studien über Glykogen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 52 S. 125—127. 1892.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6 S. 74—77.

7) Münch. med. Wochenschr. Bd. 41 S. 525. 1894.

8) Cramer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 100. 1888.

9) Huppert, Ueber die spezifische Drehung des Glykogens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 18 S. 137—144. 1893.

Berechnung der Drehung hat Huppert die unrichtige Formel  $6 (\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5) \text{H}_2\text{O}$  eingesetzt und die quantitative Beziehung zwischen Glykogen und dem durch Inversion daraus entstandenen Zucker durch eine unrichtige Zahl ausgedrückt, weil er den Zuckerverlust bei der Inversion nicht beachtete. Auch hat Huppert nicht bewiesen, dass die Verunreinigung seines Glykogenes keinen Einfluss auf die Drehung ausgeübt hat.

Obige Autoren haben meist zu kleine Werthe erhalten, was durch Verunreinigung und Zersetzung des Glykogenes wesentlich bedingt war; einige zu grosse Werthe haben in unrichtiger Anwendung und vielleicht auch Fehlern des Polarimeters ihren Grund, nachweisbar theilweise in falscher Berechnung der specifischen Drehung.

Zu den optischen Bestimmungen habe ich Pferdemuskel- und Hundeleberglykogen verwendet. Die specifische Drehung wurde mit dem Halbschattenapparat von Landolt<sup>1)</sup> bestimmt, der mit einem speciell dazu verfertigten, geradesichtigen Spectroskop versehen war. Als Beleuchtung habe ich mich einer Auer'schen Lampe bedient.

Um das Glykogen so frisch wie möglich zur Bearbeitung zu nehmen, habe ich meine Glykogenlösungen vorbereitet mit Glykogen, das nur sehr kurze Zeit über Chlorcalcium oder über Phosphorsäureanhydrid im Vacuum getrocknet war. Eine gewisse Menge Glykogen wurde in 100 oder in 50 ccm aufgelöst, von denen 50 ccm oder 25 ccm in ein flaches Wägegläschen eingegossen, auf dem Wasserbade abgedampft und bei 100° C. zum constanten Gewicht getrocknet wurden. Dies geschieht sehr schnell; schon nach einem halben Tage nimmt das Gewicht nicht mehr ab. Auf diese Weise habe ich den Procentgehalt meiner Glykogenlösungen festgestellt.

In der ersten Bestimmung wurde das Rohr von 94,7 gebraucht, bei den anderen immer ein Eindicimeter-Rohr.

Die Temperatur des Zimmers war stets zwischen 19—20° C.; der Nullpunkt wie der Drehungswinkel wurden von beiden Seiten abgelesen und von sechs bis neun Ablesungen das Mittel genommen.

$[\alpha]_D$  nach der Formel  $[\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$  ausgerechnet.

1. Lösung A von Hundeleberglykogen, die 1,227 % enthielt, gab eine Ablenkung nach rechts von 2,30° im Mittel.

---

1) Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen. 1898.

Die spezifische Drehung ausgerechnet betrug  $[\alpha]_D = 197,8^\circ$ .

2. Lösung B war von Pferdemuskelglykogen in einer Concentration von 1,648 ‰.

Das Mittel als Ablenkung ergab  $3,24^\circ$ .  $[\alpha]_D = 196,6^\circ$ .

Die beiden folgenden Lösungen sind von dem abgedampften und bei  $100^\circ \text{C}$ . zum constanten Gewicht gebrachten Hundeleberglykogen angefertigt worden.

3. Eine Lösung, die in 100 ccm 2,003 g Glykogen enthielt, gab bei der Ablesung im Mittel einen Drehungswinkel von  $3,94^\circ$  und  $[\alpha]_D = 196,6^\circ$ .

4. Die andere enthielt in 100 ccm 1,715 g Glykogen. Der Drehungswinkel betrug im Mittel  $3,35^\circ$  und  $[\alpha]_D = 195,3$ .

Diese vier Resultate stimmen sehr gut mit denen, die Huppert<sup>1)</sup> für die spezifische Drehung des Glykogens angegeben hat, überein.

Das Mittel beträgt  $196,57^\circ$  und der Unterschied zwischen den einzelnen Bestimmungen  $= 2,5^\circ$ .

Es schien mir interessant, das Drehungsvermögen sehr concentrirter Lösungen zu untersuchen. Zwei Glykogenlösungen von Hundeleber wurden dazu benutzt, eine von 4,006 ‰, die andere von 3,430 ‰. Die Lösungen waren so stark opalisirend, dass die Ablesungen nur mit der grössten Mühe gemacht werden konnten.

Die stärkere Lösung gab im Mittel eine Ablenkung von  $7,75^\circ$  und  $[\alpha]_D = 193,4^\circ$ .

Die schwächere Lösung zeigte einen Drehungswinkel im Mittel von  $6,84^\circ$ .  $[\alpha]_D = 198,8^\circ$ .

Von den Lösungen, die mehr als 2 ‰ Glykogen enthalten, scheint es schwer, genaue optische Bestimmungen zu machen, wenigstens bei dem Lichte, welches mir zur Verfügung stand.

#### 4. Das Invertirungsvermögen des Glykogenes.

Es wurden 0,446 g Glykogen bei  $100^\circ \text{C}$ . getrocknet, in einem Kölbchen von 250 ccm aufgelöst, dazu 12,5 ccm HCl von 1,19 zugesetzt, so dass die Lösung ungefähr 2,2 ‰ HCl enthielt. Die Mischung wurde auf dem kochenden Wasserbade drei Stunden ge-

---

1) Ueber die spezifische Drehung des Glykogens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 18 S. 137—144. 1893.

kocht, worauf nach der gravimetrischen Methode von Pflüger<sup>1)</sup> Zuckerbestimmungen gemacht wurden.

Filter I enthielt 0,3585 g Kupferoxydul,

„ II „ 0,358 „ „

Diese Menge Kupferoxydul entspricht = 0,1554 g Zucker.

Die berechnete Menge Zucker betrug = 0,1605 g.

Wenn man von der Formel  $C_6H_{10}O_5$  ausgeht, gibt das erhaltene Resultat nur 96,8 % der theoretischen Menge Zucker.

Ein anderer Versuch war angestellt mit 0,4758 g Substanz, die in einem Kölbchen von 250 ccm aufgelöst war und mit der nöthigen Menge HCl fünf Stunden auf dem Wasserbade gekocht hatte. Und darnach wurde Zucker nach derselben Methode bestimmt.

Filter I gab 0,3735 Kupferoxydul,

„ II „ 0,373 „

was 0,163 g Zucker entspricht.

Die ausgerechnete Menge Zucker betrug 0,1709.

Hier also habe ich nur 95,4 der theoretischen Menge Zucker bekommen.

Den dritten Versuch setzte ich mit zwei Glykogenlösungen von 100 ccm an, die jede 0,2379 g Substanz enthielten, und alle beide wurden auf dieselbe Weise, wie oben beschrieben, behandelt, nur mit dem Unterschiede, dass das Erhitzen auf dem Wasserbade 24 Stunden bei 80 ° C. dauerte.

In allen beiden wurde Zucker nach Pflüger bestimmt:

Filter I ergab 0,458 g Kupferoxydul.

(Filter II verunglückte theilweise und gab nur 0,454 Kupferoxydul.)

0,458 g Kupferoxydul entspricht 0,208 g Zucker.

Berechnete Menge = 0,213 g Zucker.

Hier hat sich nur ein Verlust von 2,34 % erwiesen.

Diese Versuche, die schon von verschiedenen Autoren wiederholt wurden, führten mehr oder weniger zu ähnlichen Ergebnissen.

Um den richtigen Werth für Glykogen zu finden, muss man, wie Nerking<sup>2)</sup> es angibt, die durch Inversion (nach dreistündigem Kochen mit HCl) erhaltene Menge Zucker mit 0,927 multipliciren.

---

1) Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse. Pflüger's Arch. Bd. 93 S. 63—185.

2) Ueber die elementare Zusammensetzung und das Invertirungsvermögen des Glykogenes. Pflüger's Arch. Bd. 85 S. 320—329. 1901.

Es scheint nöthig zu untersuchen, ob, wie Nerking es meint, der Verlust durch die Zerstörung des Zuckers durch die Säure zu erklären ist.

### 5. Die Löslichkeit des Glykogenes im Alkohol und seine Empfindlichkeit für Temperaturveränderungen.

Wenn man einer beliebig concentrirten Glykogenlösung so viel Alkohol zusetzt, dass die erste Trübung erscheint, dann dieselbe mit einigen Tropfen Wasser zum Verschwinden bringt und noch einen kleinen Ueberschuss Wasser zugiebt, so kann solche Lösung Tage lang im Laboratorium stehen, ohne je eine Trübung zu zeigen. Stellt man sie aber in den Eisschrank bei  $0^{\circ}$ , so erscheint schon nach kurzer Zeit eine milchige Trübung, die dann allmählich sich zu Boden setzt. Wenn man das Gefäss wieder in Zimmertemperatur bringt, verschwinden die Trübung und der Niederschlag in kurzer Zeit.

Nimmt man einige Cubikcentimeter einer beliebig starken Glykogenlösung in ein Reagenzgläschen und giesst ihr tropfenweise 96 %igen Alkohol zu, so gibt es einen Moment, wo die Lösung sich milchig trübt und das Glykogen deutlich, flockenartig sich ausscheidet. Zieht man das Reagenzgläschen durch die Flamme eines Bunsen-Brenners, oder hält man es, wenn die Lösung dünn ist, einen Augenblick in der Hand, so verschwindet sofort der Niederschlag oder die Trübung, und die Lösung wird durchsichtig. Giesst man auf das Reagenzgläschen kaltes Wasser, so erscheint momentan der weisse Niederschlag wieder. Diese Erscheinung sieht besonders charakteristisch aus, wenn die Lösung sehr concentrirt ist, es bildet sich dann ein dicker Klumpen von Glykogen, der momentan in der Flamme der Lampe oder im heissen Wasserbade verschwindet.

Diese Thatsache erinnert ganz an die Jodreaction. Wenn man zu der Glykogenlösung zu viel Alkohol zugibt, so löst sich der vorhandene Niederschlag nur theilweise durch die Hitze. Ebenso bei der Jodreaction. Lässt man über eine gewisse Menge Jodlösung zu, so verschwindet beim Erhitzen die charakteristische Färbung nur theilweise.

Diese Reaction kann man mit derselben Lösung immer wiederholen, unter der Bedingung, dass man den Alkohol nicht abdunsten lässt. Steht das Reagenzgläschen mit dem Niederschlag einige Stunden, so setzt sich das Glykogen am Boden gänzlich ab, und eine klare, ganz durchsichtige, glykogenfreie Lösung steht darüber.



Aus diesen Thatsachen ersieht man deutlich, dass die Temperatur einen grossen Einfluss auf das Ausscheiden des Glykogenes durch den Alkohol hat und das Quantum des dazu nöthigen Alkohols von der Temperatur abhängig ist.

Ich habe auch versucht, zu bestimmen, in welcher Beziehung die Concentrationen der Glykogenlösungen zu dem Quantum des zur gänzlichen Ausfällung nöthigen Alkohols stehen. Als Kriterium der gänzlichen Ausfällung des Glykogenes habe ich den Zeitpunkt, in welchem der Niederschlag gänzlich ausgeschieden wird und momentan durch die Wärme aufgelöst werden kann, genommen.

Zur besseren Uebersicht gebe ich hier einige annähernde Zahlen.

Die Versuche wurden mit ganz reinem Glykogen und bei der Temperatur von 18—20 ° C. gemacht. Selbstverständlich, dass für ein unreines Glykogen und andere Temperaturen andere Mengen Alkohol nöthig werden. Die Glykogenlösungen wurden mit einem kleinen Maasscylinder gemessen und der 96 %ige Alkohol aus einer Bürette tropfenweise zugefügt. Von jeder Lösung waren 3 ccm genommen.

3 ccm von 24,8 %iger Lösung brauchten 1,7 ccm 96 %igen Alkohols,

3	"	"	12,4 %iger	"	"	2,2	"	96 %igen	"
---	---	---	------------	---	---	-----	---	----------	---

3	"	"	6,2 %iger	"	"	2,7	"	96 %igen	"
---	---	---	-----------	---	---	-----	---	----------	---

3	"	"	1 %iger	"	"	ungefähr 33 ccm 96 %igen			
---	---	---	---------	---	---	--------------------------	--	--	--

Alkohols.

Man ersieht daraus, dass bei der Fällung des Glykogenes mit Alkohol nicht nur die Reinheit des Präparates im Spiele ist, sondern dass auch die Concentrationen und die Temperatur mitsprechen.

## 6. Löslichkeit des Glykogens im Wasser.

Bei sehr concentrirten Glykogenlösungen, die einige Stunden gestanden haben, kann man sehr deutlich sehen, dass sich auf dem Boden des Gefässes ein Satz bildet — und zwar ein um so deutlicherer, je stärker die Lösung ist —, der beim Aufrühren der Flüssigkeit wieder in die Lösung übergeht. Ich habe dies an 25 %iger und 20 %iger Glykogenlösung bemerkt; aber man kann es noch deutlich bei einer 4 %igen Glykogenlösung beobachten. Von der Vermuthung ausgehend, dass dieses Absetzen auf die Unlöslichkeit des Präparates deute, beschloss ich, durch entsprechende Versuche mich zu vergewissern, ob das Absetzen der Glykogenlösungen in jeder Concentration stattfindet.



Glykogenlösungen von beliebiger Concentration wurden in Büretten gegossen, dieselben oben mit einem Pfropfen verschlossen und 24 Stunden stehen gelassen. Am anderen Tage wurden 5 ccm von der oberen Schicht der Flüssigkeit mit einer Pipette abgesaugt, in einem verschlossenen Wägegläschen abgewogen, die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingedampft und bei 100° C. zum constanten Gewicht gebracht.

Gleichzeitig liess ich vom unteren Theile der Bürette auch ungefähr 5 ccm langsam in ein Wägegläschen abfliessen und behandelte sie genau auf dieselbe Weise wie die 5 ccm von oben. Auf diese Art bestimmte ich die Concentration der oberen wie die der unteren Schicht. Es wurden zehn solche Versuche angestellt. Die Büretten waren alle von gleichem Durchmesser und von 50 bis 60 cm Höhe. Die Lösungen waren alle vor dem Einfüllen durch schwedische Filter filtrirt. Die Temperatur des Raumes, in dem sie standen, betrug stets 10° C.

Die Tabelle auf S. 585 gibt die Uebersicht der Ergebnisse dieser zehn Versuche. Versuch 3 und 4 sind mit einem und demselben, mehrere Male abgedampften und bei 100° C. getrockneten Glykogen angestellt worden. Für die anderen Versuche habe ich stets Glykogen verwendet, das nur im Vacuum über Phosphorsäureanhydrid oder Chlorcalcium getrocknet war.

Versuch 6, 7, 8, 9, 10 sind mit ein und derselben Lösung gemacht und an ein und demselben Tage aufgestellt worden. Es ist klar, dass bei den sehr schwachen Concentrationen eine Genauigkeit in dem Procentgehalt unmöglich zu erreichen ist. Wenn auf 5 g Glykogenlösung 0,025 g Trockengewicht kommt, so wird man für 0,010 g unwägbare Mengen Trockensubstanz finden; aber beim Ausrechnen der Procente werden diese 0,010 g von grossem Einfluss sein. Trotzdem haben die unteren Schichten selbst bei den schwächsten Lösungen einen Mehrgehalt gezeigt. Claude Bernard<sup>1)</sup> war der Erste, der den Zweifel ausgesprochen, ob die wässrige Glykogenlösung eine wirkliche Lösung sei. Brücke<sup>2)</sup> spricht sich ebenfalls gegen die Löslichkeit des Glykogens aus.

Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen, und ich behalte mir vor, sie weiter zu verfolgen.

---

1) Compt. rend. t. 44 p. 578. 1857.

2) Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 43 Abth. 2 S. 214—222. 1871.

	Ver- suche	O b e n			Differenz in Proc.	Zeit in Stunden	U n t e n			Procentige Aenderung der Con- traction
		Gly- kogen- lösungen in g	Trocken- gewicht in g	Gly- kogen- gehalt in Proc.			Gly- kogen- lösungen in g	Trocken- gewicht in g	Gly- kogen- gehalt in Proc.	
Im Vacuum getrocknetes Gly- kogen	1.	5,1523	0,398	7,724	0,406	22	5,1595	0,4195	8,130	100 : 105
	2.	5,174	0,3075	5,942	0,545	27	5,1865	0,3365	6,487	100 : 109
	3.	5,0337	0,1165	2,314	0,017	28	5,0185	0,117	2,331	100 : 100,7
	4.	5,005	0,026	0,519	0,001	48	4,899	0,0255	0,520	100 : 100,19
Mehrere Mal abgedampftes und bei 100° C. getrocknetes Gly- kogen	5.	5,0125	0,0455	0,907	0,384	48	5,032	0,065	1,291	100 : 142
	6.	5,047	0,095	1,882	0,033	24	5,0117	0,096	1,915	100 : 101,7
	7.	5,033	0,095	1,887	0,040	96	4,9035	0,095	1,937	100 : 102
	8.	4,982	0,0915	1,836	0,108	120	5,0655	0,0975	1,944	100 : 105
Im Vacuum über Chlorcalcium getrocknetes Glykogen	9.	4,998	0,024	0,480	0,032	24	4,9785	0,0255	0,512	100 : 106,6
	10.	4,975	0,024	0,482	0,026	120	5,0165	0,0255	0,508	100 : 105,3

Wenn man aber das Glykogen in Diffusionshülsen giesst, so kann man sich überzeugen, dass nach einigen Tagen Glykogen in das umgebende Wasser übergegangen ist. 12 auf ihre Intactheit geprüfte Diffundirzellen aus Pergamentpapier wurden am Rande sorgfältig paraffinirt und mit Glykogenlösungen von verschiedener Concentration bis zur Hälfte gefüllt. Diese wurden dann in kleine Gläser, die bis zur gleichen Höhe Wasser enthielten, gestellt. In jede Glykogenlösung wurde ein kleiner Thymolkrystall gethan. Nach vier bis fünf Tagen wurde das Wasser aus jedem Glase, bis auf 2—3 ccm abgedampft, in ein Reagenzgläschen gegossen. In ein anderes Reagenzgläschen wurden genau so viel Kubikcentimeter Wasser gethan.

Mit einer starken Jodlösung beschickte ich tropfenweise alle beide Gläser. Die Jodreaction war schwach, aber immer deutlich zu sehen. Das Reagenzgläschen wurde dann mit Alkohol gefüllt, und am anderen Tage zeigte sich ein feiner Niederschlag von Glykogen. Diese zwölf Versuche, sowie auch einer, zu dem grosse Mengen Glykogen in einem Sack aus Pergament angewendet wurden, gaben mir immer nur Spuren von Glykogen, die durch das Pergament gegangen waren.

Diese Ergebnisse kann man sich auf zwei Weisen deuten: Entweder ist das Glykogen spurweise in Wasser löslich und kann in minimalen Mengen diffundiren; oder es müssen sich in dem Pergament grössere Poren befinden, durch welche mit Wasser erweichte Glykogentheilchen hindurchschlüpfen können.

## 7. Präcipitationserscheinungen.

In einer vorläufigen Mittheilung, die vor einigen Monaten in diesem Archiv<sup>1)</sup> erschien, habe ich schon erwähnt, dass das reine Glykogen, so vorbereitet, wie früher angegeben ist, eine Präcipitation gibt, die eine ganz bestimmte Form besitzt. Um zu sehen, ob mehrfache Fällung und die Behandlung mit verschiedenen Substanzen derartig auf das Glykogen einwirken, dass es sich mikroskopisch nachweisen lässt, habe ich den Niederschlag nach jeder Fällung mikroskopisch beobachtet. Aber von der ersten bis zur letzten Fällung (mit Essigsäure) gibt das Glykogen einen amorphen, mehr

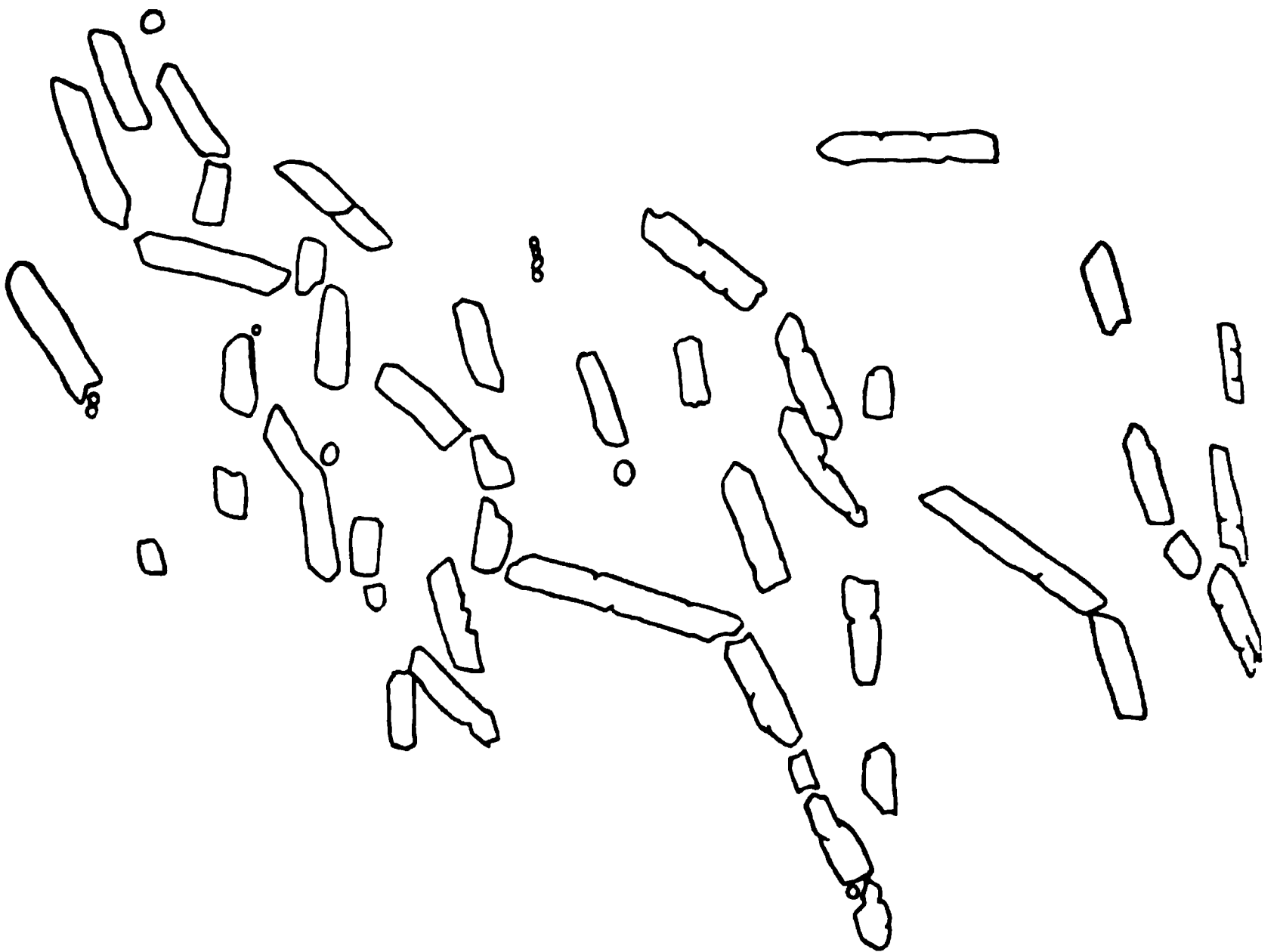
---

1) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 100. 1903.

oder weniger grobkörnigen Niederschlag. Der amorphe Niederschlag sammelt sich zu grösseren Gerinnseln, die mehr oder weniger grobe, am Glase haftende Flocken bilden. Wenn man das Glykogen von der Essigsäure gereinigt und demselben Alkohol in noch nicht genügender Menge zugesetzt hat, so zeigen sich in dem Präparate feine, kugelförmige Körnchen, die Brown'sche Bewegung besitzen, setzt man aber genügend Alkohol zu und lässt die Fällung langsam vor sich gehen und betrachtet dann eine Spur des Niederschlages unter dem Mikroskop, so sieht man schon bei schwacher Vergrösserung Kugeln, so wie sie auf Taf. I Fig. C abgebildet sind, und mehr oder weniger lange Stäbchen (Taf. I Fig. A und Taf. II Fig. A).

In der vorläufigen Mittheilung hatte ich bereits die Meinung ausgesprochen, dass die Stäbchen sich wahrscheinlich aus den Kugeln bildeten. Nach eingehenderem Studium habe ich meine Meinung dahin geändert, dass ich jetzt die Stäbchen auch als selbstständige, unabhängige Gebilde betrachte. Ich schliesse dies aus folgenden Beobachtungen: Momentan nach genügendem Zusatz von Alkohol treten alle beide Formen neben einander auf. In ganz frischen wie in schon Monate alten Präparaten findet man sowohl Kugeln, wie Stäbchen. Sehr oft sieht man in frischen sowie in alten Präparaten ganze Mengen von Kugeln, wo keine Stäbchen zu finden sind. Taf. I Fig. C zeigt zwei Kugeln, die sich zusammenfügen. In den Stäbchen aber ist es mir nie gelungen, die Contouren einer Kugel nachzuweisen. Stäbchen sowie Kugeln können in ein und demselben Präparate von verschiedener Grösse sein. Alle beiden Formen weisen eine feine, ganz regelmässige Granulation auf. Wenn sie zerfallen, sieht man dieselben kugelförmigen Körnchen, wie man sie am Anfang der Fällung bemerkte; aber sie zeigen keine Brown'schen Bewegungen mehr. Merkwürdig aber ist es, dass sehr oft Stäbchen wie Kugeln in alten wie auch in ganz frischen Präparaten parallel angeordnet liegen, wie es die Abbildungen zeigen. Es war mir unmöglich nachzuweisen, ob sie und wie sie unter einander in Zusammenhang stehen. Diese Stäbchen und Kugeln sind weiche, biegsame und sehr zerbrechliche Gebilde, mit denen man sehr vorsichtig umgehen muss. Unter dem Mikroskop verändern sie Form und Aussehen manchmal schon nach wenigen Secunden, was die zeichnerische Wiedergabe sehr erschwert. Die Contouren werden dann unregelmässig, die Granulation verschwindet, Stäbchen und Kugeln zerfallen in ganz charakteristischer Weise, ohne aufzuquellen. Wie man es auf Taf. I Fig. C sieht, zerfallen

manchmal die Kugeln in vier ganz gleiche Stücke. Taf. I Fig. *B* gibt den charakteristischen Bruch der Stäbchen wieder. Solche Präparate lassen sich nur mit grosser Mühe aufbewahren, indem man das Deckgläschen vorsichtig mit Paraffin umrandet und darauf das Paraffin mit Canadabalsam überzieht. Taf. I Fig. *D* stellt sehr anschaulich einige frische Stäbchen bei stärkerer Vergrösserung dar, und das auf nachstehende Bild gibt ein seit Monaten aufbewahrtes Präparat aus Pferdemuskelglykogen; eines der Stäbchen, das in



Pferdemuskelglykogen seit einigen Monaten aufbewahrt. Camera lucida. Leitz Ocul. I. Obj. 3. Vergrösserung ungefähr 80.

Stücke zerbrochen daliegt, ist durch eine besondere Länge bemerkenswerth.

Die beste Methode, um diese Präcipitationserscheinungen so charakteristisch und so gut ausgebildet wie möglich zu bekommen, ist die folgende: Man nimmt eine ziemlich dünne, wässerige Lösung von Glykogen, fügt so viel absoluten Alkohol hinzu, bis eine undurchsichtige Trübung eintritt; dann setzt man tropfenweise so viel Wasser hinzu, bis diese Trübung verschwindet, und stellt die Lösung gut bedeckt an einen ruhigen Ort. Schon nach einigen Stunden entsteht eine leichte Trübung, und später senkt sich das Glykogen

flockenartig. Diese Flocken ordnen sich häufig in verticale Streifen, die man bei durchfallendem Lichte im Präparat sieht. Man macht sich eine dünne, lang ausgezogene Pipette, spült sie mit Alkohol durch und saugt ganz leise etwas von dem Präparate auf. Die Flüssigkeit lässt man vorsichtig aus der Pipette auf den Objectträger fließen, bedeckt sie mit einem Deckgläschen und beobachtet sie dann unter dem Mikroskop.

So vorbereitete Präcipitation kann Monate lang stehen, ohne sich zu verändern, vorausgesetzt, dass man den Alkohol nicht verdunsten lässt. Zu starke Glykogenlösungen geben anfangs ganz dieselben Fällungserscheinungen; aber mit der Zeit senkt sich der Niederschlag immer mehr, und Stäbchen und Kugeln bilden schliesslich eine compacte Masse.

Ich muss noch hinzufügen, dass es mir mehrere Male gelungen ist, aus kleinen Quantitäten von sehr starken Glykogenlösungen dieselben Formen mit Essigsäure hervorzubringen. Ein Mal bekam ich grosse, steife, ungranulirte und compact aussehende Stäbchen, und mehrere Male, wenn ich dünnere Lösungen verwendete, habe ich Präcipitate gesehen, die aus lauter ungranulirten, stark lichtbrechenden Kugeln von verschiedener Grösse bestanden. In den grossen Kugeln sah man deutlich kleinere, symmetrisch angeordnete Kugeln.

Ganz ähnliche Präcipitationen wie mit dem Aethylalkohol werden auch mit Methylalkohol hervorgerufen, nur sind da die Stäbchen zerbröckelt und sehr scharf granulirt.

Ich füge noch hinzu, dass es mir drei Mal gelungen ist, in kleinen Mengen von ganz reinem Glykogen Krystalle zu bekommen. Sie sind auf Taf. II Fig. *B* abgebildet. Einer sehr dünnen Lösung von Pferdemuskelglykogen wurde Alkohol zugesetzt, bis Trübung eintrat. Man braucht dazu höchstens ein halbes oder drei Viertel Volumen Alkohol. Dann wird tropfenweise Wasser bis zur Aufhellung zugefügt, und zwar so viel, dass in der Lösung bei Zimmertemperatur nach beliebig langem Stehen keine Trübung auftritt. Von dieser Lösung wurden drei Reagenzgläser voll im Eisschrank auf Eis gestellt. Schon nach einer Stunde zeigt sich milchige Trübung, die in den Gläsern von unten nach oben fortschritt. Nach 24 Stunden habe ich die Lösungen unter dem Mikroskop betrachtet und eine Menge kleiner prismatischer Krystalle gefunden, die aber fast augenblicklich, unter dem Deckglase durch die Wärme des Raumes aufgelöst, wieder ver-

schwanden. Es ist mir aber gelungen, ein einziges derartiges Präparat aufzubewahren, indem ich es mit absolutem Alkohol beschickte und mit Paraffin luftdicht abschloss. Von diesem Präparate ist die Zeichnung Taf. II Fig. *B* gemacht worden. Ganz dieselben kleinen Krystalle in grösserer Zahl fand ich in einem Hundeleberpräparat. Bei dem Versuch, das Deckgläschen luftdicht zu verschliessen, ist dieses Präparat leider verunglückt. Auf Taf. I Fig. *D*, die nach dem frischen Präparat gezeichnet wurde, sieht man an einer Kugel einen dieser kleinen Krystalle.

Alle diese genau beobachteten und eingehend beschriebenen Thatsachen wurden auch von Herrn Dr. Thode gesehen. Directe Schlüsse aus demselben zu ziehen, bin ich vorläufig nicht im Stande, weil es mir bisher nicht gelungen ist, diese Krystalle in grösseren Mengen darzustellen und sie auf ihre Eigenschaften zu prüfen.

Die Formpräcipitation kann ich immer, bei jeder beliebigen Concentration, vor sich gehen lassen; wenn man aber zu einer wässerigen Glykogenlösung eine Spur NaCl, JK oder irgend eine andere Substanz hinzufügt, so beschleunigt dies die Fällung, aber das Präcipitat wird alsdann amorph, und man findet keine Formen mehr darin. Darum glaube ich, dass diese Formpräcipitation als Kriterium für die Reinheit des Glykogens gelten kann.

Je reiner es ist, desto lockerer wird der Niederschlag, der zuletzt auch keine Neigung mehr zeigt, am Glase zu haften. Man könnte sich vorstellen, dass das ganz reine Glykogen, welches vom Alkohol aus seiner wässerigen Lösung ausgeschieden wird, der Anziehungskraft seiner kleinsten Partikelchen folgt, und dass diese zu bestimmten Gebilden zusammentreten.

Die Vermutung, dass andere colloïdale Körper auch charakteristische Fällungsformen haben können, findet ihre Bestätigung bei Bütschli<sup>1)</sup> in dem Paragraphen „Fällungen sehr verdünnter Lösungen der kolloïdalen Substanzen“. In der durch Alkohol gefällten Gelatinlösung sieht er: „Tröpfchen, die sich durch theilweise Verschmelzung unter einander vereinigt haben“. Und weiter: „Von der Vereinigung weniger Tröpfchen oder Globulite (wie er sie nennt), zu fadenartigen bis verzweigten Verbänden findet man alle Uebergangsstufen bis zu umfangreichen Netzwerken, deren Gerüststäbchen aus den erstarrten, mehr oder minder verschmolzenen Tröpfchen bestehen.“

---

1) Untersuchungen über Structures. 1898.

1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100  
 101  
 102  
 103  
 104  
 105  
 106  
 107  
 108  
 109  
 110  
 111  
 112  
 113  
 114  
 115  
 116  
 117  
 118  
 119  
 120  
 121  
 122  
 123  
 124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200  
 201  
 202  
 203  
 204  
 205  
 206  
 207  
 208  
 209  
 210  
 211  
 212  
 213  
 214  
 215  
 216  
 217  
 218  
 219  
 220  
 221  
 222  
 223  
 224  
 225  
 226  
 227  
 228  
 229  
 230  
 231  
 232  
 233  
 234  
 235  
 236  
 237  
 238  
 239  
 240  
 241  
 242  
 243  
 244  
 245  
 246  
 247  
 248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258  
 259  
 260  
 261  
 262  
 263  
 264  
 265  
 266  
 267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299  
 300  
 301  
 302  
 303  
 304  
 305  
 306  
 307  
 308  
 309  
 310  
 311  
 312  
 313  
 314  
 315  
 316  
 317  
 318  
 319  
 320  
 321  
 322  
 323  
 324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400  
 401  
 402  
 403  
 404  
 405  
 406  
 407  
 408  
 409  
 410  
 411  
 412  
 413  
 414  
 415  
 416  
 417  
 418  
 419  
 420  
 421  
 422  
 423  
 424  
 425  
 426  
 427  
 428  
 429  
 430  
 431  
 432  
 433  
 434  
 435  
 436  
 437  
 438  
 439  
 440  
 441  
 442  
 443  
 444  
 445  
 446  
 447  
 448  
 449  
 450  
 451  
 452  
 453  
 454  
 455  
 456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474  
 475  
 476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495  
 496  
 497  
 498  
 499  
 500  
 501  
 502  
 503  
 504  
 505  
 506  
 507  
 508  
 509  
 510  
 511  
 512  
 513  
 514  
 515  
 516  
 517  
 518  
 519  
 520  
 521  
 522  
 523  
 524  
 525



A

B

D

1

B



Leider veranschaulicht er seine Präparate nicht durch Zeichnungen.

Es ist mir eine wahre Freude, hier dem verehrten Herrn Geheirath Professor Pflüger meinen herzlichen Dank aussprechen zu können für die gütige Erlaubniss, in seinem Laboratorium und unter seiner hocharfahrenen Leitung arbeiten zu dürfen, für das Interesse welches er an meiner Arbeit genommen hat, und für den werthvollen Rath, mit dem er mich während der ganzen Zeit unterstützt hat.

Ich wollte hier auch meiner Collegin Fräulein Fellmer, Assistentin am pharmakologischen Institut, meinen besten Dank aussprechen für die Mühe, die sie sich gegeben hat, die Richtigkeit der deutschen Sprache dieser Abhandlung zu überwachen.

---

### Erklärung der Tafeln.

Alle Zeichnungen sind mit Camera lucida angefertigt.

---

#### Tafel I.

- Fig. A. Hundeleberglykogen. Frisches Präparat. Stäbchen parallel gerichtet. Leitz. Ocul. I. Obj. 3. Vergrößerung ungefähr 80.
- Fig. B. Pferdemuskelglykogen. Dauerpräparat. Ein Stäbchen, welches keine Granulation mehr aufweist, zeigt einen charakteristischen Bruch. Leitz. Ocul. I. Obj. 6. Vergrößerung ungefähr 360.
- Fig. C. Hundeleberglykogen. Frisches Präparat. Kugeln, von denen eine charakteristisch geöffnet ist. Leitz. Ocul. I. Obj. 3. Vergrößerung 80.
- Fig. D. Hundeleberglykogen. Frisches Präparat. Stäbchen, wie man sie frisch sieht; eine zerstörte Kugel, bei welcher ein Krystall liegt. Leitz. Ocul. I. Obj. 6. Vergrößerung 360.

#### Tafel II.

- Fig. A. Hundeleberglykogen. Frisches Präparat. Grosse Stäbchen. Leitz. Ocul. I. Obj. 3. Vergrößerung 80.
- Fig. B. Pferdemuskelglykogen. Dauerpräparat. Kleine prismatische Krystalle, von denen einige in Stücken zerbrochen daliegen. Leitz. Ocul. I. Obj. 6. Vergrößerung 360.
-

(Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn.)

## **Über die Berechtigung der Annahme, dass das Glykogen in den Organen chemisch gebunden sei.**

Von

**Hermann Loeschcke.**

---

### **§ 1. Kennzeichnung der Aufgabe.**

In den letzten Jahren sind Tatsachen veröffentlicht worden, welche die Annahme zu begründen scheinen, dass das Glykogen in den Organen wenigstens teilweise in chemischer Bindung enthalten sei. Unserer Meinung nach lässt sich ein strenger Beweis gegen diese Auffassung heutigen Tages nicht beibringen; denn es ist unmöglich, das Glykogen ohne Reagentien zu isolieren, welche möglicherweise die vorhandene chemische Bindung zerlegen.

Es kann deshalb nur die Aufgabe sein, zu untersuchen, ob diejenigen Gründe, die bis jetzt für die chemische Bindung des Glykogens beigebracht worden sind, anerkannt werden müssen oder nicht.

Das schwächste Reagens, mit dem man das Glykogen aus den Organen zu gewinnen versucht hat, ist das kalte Wasser. Bei derartigen Versuchen zeigte sich, dass nur ein geringer Bruchteil des vorhandenen Glykogenes sich ausziehen liess, selbst wenn man das Organ fein zerkleinerte, um dem Wasser grössere Angriffsflächen zu bieten. Bedeutend höhere Werte erzielte man<sup>1)</sup>, wenn man die Zerkleinerung dadurch vervollständigte, dass man den Organbrei gefrieren liess und dadurch eine Sprengung der Zellen und Zellkomplexe bewirkte. Auch bei diesen Versuchen blieb aber eine nicht unbedeutliche Menge Glykogen in den Organen zurück. Wäre aber auch die vollständige Gewinnung auf diese Weise möglich, so bliebe die Schwierigkeit, aus dem wässrigen Auszug, der auch Eiweiss und viele andere Stoffe enthält, das Glykogen so zu isolieren, dass eine chemische Einwirkung sicher ausgeschlossen bleibt.

---

1) W. Saake, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 459 ff.

Man versuchte, das Glykogen mit heissem Wasser, durch längeres Kochen, auszuziehen. Man kochte bis zu 18 Tagen<sup>1)</sup>, und es zeigte sich, dass man trotzdem nur einen Teil des vorhandenen Glykogens erhielt, dessen Grösse zwischen 25 und 75 % des Gesamtglykogens schwankte. Ähnliche Werte gab die Behandlung mit Trichloressigsäure<sup>2)</sup>. Der Rest des Glykogens war nur zu erhalten durch Auflösung des Organrückstandes in Kalilauge.

Auch mit verdünnter Kalilauge lässt sich, wie eine von J. Nerking<sup>3)</sup> veröffentlichte Reihe von Versuchen zu beweisen scheint, nur unter Umständen und bei sehr langem Kochen alles Glykogen abspalten, und dabei wäre infolge einer gleichzeitigen Zersetzung des gelösten Glykogens auch keine quantitative Glykogenbestimmung möglich. So glaubt wenigstens Nerking seine Versuche erklären zu müssen, bei denen er durch längeres Kochen mit sehr verdünnter Kalilauge teils mehr, teils weniger Glykogen findet, als wenn er das Organ nur bis zur Lösung kocht.

Ein schönerer Beweis für chemische und gegen mechanische Bindung als eine derartige Glykogenvermehrung bei längerem Erhitzen des schon gelösten Eiweisses, lässt sich wohl kaum denken. Und trotzdem erhoben sich, allerdings ohne Beweis des Gegenteils, Stimmen, die die Hypothese eines gebundenen Glykogens auch durch die Nerking'schen Versuche nicht genügend begründet fanden [Cremer<sup>4)</sup>, Salkowski<sup>5)</sup>].

Deshalb veranlasste mich Herr Professor Pflüger, in seinem Laboratorium weitere Versuche in dieser Richtung zu machen.

**§ 2. Wenn aus einer Organlösung das freie Glykogen nach Nerking ausgefällt ist, soll festgestellt werden, ob in dem Filtrat hiervon noch mehr Glykogen durch Aufschliessung gewonnen werden kann.**

Wenn ein gebundenes Glykogen im Sinne Nerking's existiert, so muss es sich nach Ausfällen des freien

---

1) J. Nerking, Pflüger's Arch. Bd. 81 S. 637.

2) S. Fränkel, Pflüger's Arch. Bd. 52. S. 125 ff. — J. Weidenbaum, Pflüger's Arch. Bd. 54. S. 319 ff.

3) Pflüger's Arch. Bd. 81. 1900. S. 8 ff.

4) M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie 1902 Abt. I S. 861.

5) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 37 S. 455.

Glykogens durch Alkohol noch in der alkalisch-alkoholischen Eiweisslösung befinden und mit dieser beim Abfiltrieren des Glykogenniederschlags durchs Filter gehen. Dann muss es sich aber auch aus dem Filtrat wieder gewinnen lassen.

Es wurden zu diesem Zwecke Kalbslebern nach Nerking durch längeres Kochen mit KOH 1 % gelöst. Das Ausfällen des freien Glykogens geschah teils nach Nerking durch Erhöhung der Alkaleszenz der Lösungen auf KOH 3 % und Zusatz von 10 g JK und 50 ccm Alkohol 96 % auf je 100 ccm der Lösung, teils nach Pflüger durch Fällern mit 1 Vol. Alkohol 96 % auf 1 Vol. Organlösung, die 15 % KOH enthält. Das so ausgefällte Glykogen wurde auf einem schwedischen Filter abfiltriert.

Um nicht durch eventuell die Poren des Filters durchsetzende Partikelchen des schon gefällten Glykogenes getäuscht zu werden, wurden alle Filtrate vor der Weiterbehandlung nochmals filtriert und nur absolut klare Filtrate verwendet. Die zum Auswaschen des Filters benutzte Waschlösung wurde gesondert aufgefangen; sie kommt daher bei diesen Filtratuntersuchungen nicht in Betracht. Das auf beschriebene Weise erhaltene alkoholische Filtrat der Organlösung wurde in offener Glasschale auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis kein Alkoholgeruch mehr wahrnehmbar war. Dann wurde teils durch längeres Kochen dieser verdünnten Lösung, teils durch 2—3ständiges Kochen in KOH 30 % versucht, das hypothetische „gebundene“ Glykogen abzuspalten. Nach dem Kochen wurde mit einem oder mehr Volumina Alkohol 96 % ausgefällt. Meist trat eine schwache Trübung ein, die sich teils als feiner Staub, teils als kleine Flöckchen meist sehr langsam senkte. Auf dem Boden und an den Wänden des Glases setzte sich der Körper als klebrige Masse fest. Er wurde abfiltriert und in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung gab in einem der 12 untersuchten Fälle eine sehr schwache und unsichere Jodreaktion; in allen anderen Fällen war keine Spur davon zu sehen. Das beweist allerdings nicht, dass der Stoff auch im chemisch reinen Zustand keine Jodreaktion gegeben hätte; denn in dem mit der Kalimethode aus Lebern gewonnenen Rohglykogen findet sich sehr häufig ein Stoff, der Jodlösung entfärbt und daher eine Glykogenreaktion verdecken könnte.

In neun Fällen zeigte der Stoff nach Inversion mit HCl das Vermögen, Fehling'sche Lösung zu reduzieren. Von diesen waren

fünf das Resultat aus Fällungen mit JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 %, auf die ich noch zurückkomme; in einem sechsten Falle war das Filtrat von vornherein trüb; die drei letzten, die von Fällungen mit 1 Vol. Alkohol 96 aus KOH 15 % stammten, wiesen nur äusserst geringe Reduktionsfähigkeit auf; und bei den drei übrigen Fällungen dieser Art fehlte überhaupt jedes Kohlehydrat. Quantitative Bestimmungen dieses Körpers, der wohl mit dem von Vintschgau und Dietl<sup>1)</sup> beschriebenen  $\beta$ -Glykogendextrin identisch ist, glückten nur zweimal nach Fällung der Hauptmasse des Glykogens mit JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 %, doch waren die dabei erhaltenen Werte so gering, dass sie keineswegs die Nerking'sche Theorie zu stützen vermögen, sondern, wie später bewiesen werden soll, anders zu erklären sind. Es scheint vielmehr der negative Ausfall dieser Versuchsreihe ganz entschieden gegen die Annahme eines gebundenen Glykogens zu sprechen.

Hier mögen einige Bedenken Platz finden, die sich an die Verwendung der Nerking'schen Jodkalimethode bei der quantitativen Glykogenbestimmung knüpfen und gleichzeitig die Erklärung geben für die Mengen reduzierender Substanz, die aus den Filtraten gewonnen werden konnten. Herr Professor Pflüger machte mich darauf aufmerksam, dass er beobachtet habe, wie das gefällte Glykogen sich beim Auswaschen mit der Nerking'schen Waschlösung teilweise wieder auflöse. Es sind in der Eiweisslösung scheinbar Stoffe, die die Fällung begünstigen, und bei deren Wegfall  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 % zur vollständigen Ausfällung nicht immer mehr genügt. Infolgedessen wurde das Glykogen bei all unseren Versuchen, wo die Fällung mit JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 % Verwendung fand, nicht mit der Waschlösung, sondern nur noch mit salzhaltigem Alkohol 66 % und 96 % gewaschen. Bei einer Reihe von Versuchen wurde überhaupt die Fällung mit JK vermieden; vielmehr wurden die Lösungen durch Zusatz konzentrierter Kalilauge auf KOH 15 % gebracht und nach Pflüger mit dem gleichen Volum Alkohol 96 % gefällt. Zum Auswaschen wurde bei diesen Versuchen die Pflüger'sche Waschlösung: 1 Vol. KOH 15 % + 2 Vol. Alkohol 96 % verwendet. Bei einer Reihe von Analysen wurden Parallelversuche gemacht, indem Portionen derselben Organlösungen gleichzeitig nach den beiden eben besprochenen Methoden behandelt

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 17 S. 159 ff.



wurden. Dabei zeigte sich, dass bei Verwendung der Jodkalimethode, d. h. bei Fällung mit  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 %, häufig und ganz besonders bei längerer Kaliwirkung ein Teil des Glykogens beim Ausfällen in Lösung bleibt und für die Analyse verloren geht. Die Alkohollöslichkeit des Glykogens nimmt zu bei längerem Kochen mit verdünnter KOH-Lauge.

Es würde das den von Pflüger<sup>1)</sup> gemachten Beobachtungen entsprechen, wonach bei 15—20stündigem Kochen reiner Glykogenlösungen in verdünnter KOH-Lauge eine Zunahme der Alkohollöslichkeit auftritt; nur würden die Verluste sich erhöhen, da einmal bei der Jodkalimethode nur  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 % zum Ausfällen verwendet wird, und da anderseits die Kochdauer nicht, wie bei Pflüger, 15—20 Stunden, sondern bis zu 150 Stunden betrug.

Es folgen zum Belege die Versuche. Die analytischen Zahlen zu diesen Versuchen folgen später. Das Glykogen wurde mit der Pflüger'schen Cu<sub>2</sub>O-Methode als Zucker bestimmt.

I. Bei elfstündigem Kochen einer Hundeleber mit verdünnter Kalilauge ergab sich:

Bei Fällung mit

- 1 Vol. Alkohol 96 % aus KOH 15 % . . . . 9,87 % Zucker
- $\frac{1}{2}$  " " 96 % + 10 % JK aus KOH 3 % . 9,66 % "

Der Verlust betrug also bei elfstündigem Kochen 2,1 % des Gesamtglykogens.

II. Hundeleber.

Fällungsmethode	bei 2 Stunden Kochen	bei 24 Stunden Kochen	bei 120 Stunden Kochen	bei 180 Stunden Kochen
1 Vol. Alkohol 1 Vol. Organlösung mit 15 % KOH	} 16,167 % <sup>+</sup> Zu	} 14,980 % <sup>+</sup> Zu	} 15,129 % <sup>+</sup> Zu	} 14,610 % <sup>+</sup> Zu
$\frac{1}{2}$ Vol. Alkohol 1 Vol. Organlösung mit 10 % JK + 3 % KOH				
Unterschied beider Me- thoden in %	} 1,37 %	} 3,22 %	} 5,4 %	} 6,1 %
Absolute Differenz in Cu <sub>2</sub> O				
	5,5 mg	13 mg	20 mg	22 mg

Wie die beiden Versuche beweisen, nimmt die Alkohollöslichkeit des Glykogenes bei längerem Kochen mit KOH stetig zu:

1) Pflüger's Arch. Bd. 93 S. 77 ff.

Dauer des Kochens . . 2 St. 11 St. 24 St. 120 St. 130 St.  
Verlust bei der Jodkali-

methode in Prozenten. 1,3      2,1      3,22      5,4      6,1

Der Verlust wird schliesslich so beträchtlich, dass die Jodkalimethode in Versuchen, die längere Kochdauer bedingen, vermieden werden muss.

Dieses löslicher gewordene und auch sonst wohl modifizierte Glykogen ist jedenfalls identisch mit der in den beschriebenen Versuchen aus den Filtraten gewonnenen reduzierenden Substanz. In  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkokol, wie es bei der Jodkalimethode Verwendung findet, war es löslich, während es aus den Filtraten mit einem oder mehr Vol. Alkohol 96 % wenigstens teilweise wieder ausgefällt werden konnte. Dafür spricht auch der Umstand, dass sich aus den Filtraten auch ohne längeres Kochen durch 2—10 Vol. Alkohol fast jedesmal geringe Mengen nach Inversion reduzierender Substanz niederschlagen liessen.

Hierhin gehören auch die zwei Fälle, in denen sich die aus den Filtraten gewonnene Substanz quantitativ bestimmen liess. In dem einen Falle wurde eine Kalbsleber fein zermahlen und 200 g Organbrei mit 400 ccm KOH 2 % 14 Stunden bis zur Lösung im siedenden Wasserbade erhitzt, dann auf 600 ccm aufgefüllt und filtriert. 100 ccm dieser Organlösung wurden auf KOH 3 % gebracht und mit 10 g JK und 50 ccm Alkohol 96 % versetzt. Die Glykogenfällung wurde auf einem schwedischen Filter abfiltriert. Das dabei erhaltene Filtrat war absolut klar, wurde aber trotzdem noch einmal durch ein schwedisches Filter gegossen. 100 ccm dieses alkoholischen Filtrats (entsprechend 66,67 ccm der Organlösung) wurden in offener Glasschale auf dem Wasserbade erhitzt, bis kein Alkohol mehr durch den Geruch wahrnehmbar war, dann durch Zusatz von konc. Kalilauge und Auffüllen mit Wasser auf 100 ccm KOH 30 % gebracht und zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbade in einer Kochflasche erhitzt. Dann wurde auf 200 ccm aufgefüllt und 100 ccm dieser 15 %-igen KOH-Lösung mit 100 ccm Alkohol 96 % versetzt. Ein feiner Niederschlag senkt sich langsam, wird abfiltriert, in Wasser gelöst, mit 10 ccm HCl 2,2 % versetzt und in 200 ccm invertiert.

81 ccm ergaben: A. 4,5 mg  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,

B. 3,5 mg  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,

also einen ganz minimalen Betrag.

Interessanter ist der andere Fall, da bei ihm auch die entsprechende Glykogenanalyse ausgeführt wurde. 200 g einer Hundeleber wurden in 400 ccm siedender Kalilauge von 2 % eingetragen. Da in sechs Stunden noch keine Lösung eingetreten war, wurden noch 100 ccm KOH 2 % zugesetzt. In acht Stunden war das Organ gelöst. Es wurde auf 800 ccm aufgefüllt und durch Papier filtriert. 100 ccm des Filtrats wurden auf KOH 3 % gebracht und mit 10 g JK und 50 ccm Alkohol 96 % versetzt. Das gefällte Glykogen wurde abfiltriert, mit Alkohol 66 % + NaCl, dann mit Alkohol 96 % gewaschen, in  $H_2O$  gelöst und nach Zusatz von 25 ccm HCl 2,2 % in 500 ccm invertiert.

Die Analyse ergab 10,96 % Zucker.

Eine Analyse desselben Organs nach Pflüger's Methode durch zweistündiges Kochen mit KOH 30 % und Ausfällen aus KOH 15 % mit 1 Vol. Alkohol 96 % hatte ergeben:

12,88 % Zucker.

Von der doppelt filtrierten Lösung des ersten Versuches wurden 75 ccm aufgefangen, der Alkohol abgedunstet, der Rest auf 50 ccm KOH 15 % aufgefüllt, zwei Stunden gekocht und dann mit 50 ccm Alkohol 96 % versetzt. Die geringe flockige Ausscheidung wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und nach Zusatz von 5 ccm HCl 2,2 % in 100 invertiert.

81 ccm ergaben 42 mg  $Cu_2O$  = 14 mg Zucker; also in 100 ccm Zuckerlösung, entsprechend 50 ccm Organlösung, 17,3 mg Zucker; also in 400 Organlösung, entsprechend 100 g Organ, 138,4 mg Zucker, also im Filtrat 0,1384 % Zucker, auf das Organ bezogen.

Addiert zu dem gefundenen Wert:

10,96 % Zucker,

+ 0,14 % Zucker,

---

11,10 % : 12,88 % bei Methode Pflüger.

Der Wert erreicht den bei zweistündigem Kochen mit konzentrierter KOH erhaltenen nicht.

Wenn man die Nerking'sche Theorie einer gleichzeitigen Zerstörung freien und Abspaltung gebundenen Glykogens annimmt, so musste man nach der hier angewendeten Methode die höchsten Glykogenwerte erzielen; denn das freie Glykogen wurde ja hier durch Ausfällen der zerstörenden Kaliwirkung entzogen, während das gebundene der abspaltenden Kaliwirkung weiter ausgesetzt wurde. Statt dessen

reicht die aus dem Filtrat wiedergewonnene Menge reduzierender Substanz nicht einmal aus, den bei achtstündigem Kochen und Fällung mit JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol zu erwartenden Verlust zu decken, viel weniger, die Theorie eines gebundenen Glykogenes zu stützen; denn nach den vorhin mitgeteilten Versuchen würde man annehmen müssen, dass nach achtstündigem Kochen infolge der grösseren Alkohollöslichkeit fast 2 % des vorhandenen Glykogens in das Filtrat übergegangen wären. Eine geringe Zerstörung durch Kaliwirkung und Verluste beim Arbeiten mit so kleinen Mengen sind zwar anzunehmen, da der gefundene Wert aber nur 1,25 % der Gesamtmenge des Glykogens beträgt, so wird es selbst bei Annahme grösserer Verluste noch durch das infolge längeren Kochens mit Kali löslicher gewordene Glykogen erklärt. Da aber dieser Wert das Maximum aller aus den Filtraten gewonnenen Mengen reduzierender Substanz war, so muss man annehmen, dass in den Filtraten keine weitere Abspaltung gebundenen Glykogens stattgefunden hat. Denn, dass das gebundene Glykogen bei Weiterbehandlung des Filtrats vollständig zerstört werden sollte, ist nicht wahrscheinlich, da das alkohollöslichere Glykogen alle Manipulationen wenigstens teilweise überstanden hat. Ebenso wenig kann man annehmen, dass es tatsächlich vorhanden war und nur der Versuch der Abspaltung misslungen ist.

Auf Grund des bisher Gefundenen können wir zur kritischen Betrachtung zweier Versuche der Nerking'schen Arbeit übergehen, in denen es ihm „gelungen ist, aus dem Filtrat der ersten Glykogenfällung ein zweites Mal Glykogen niederzuschlagen“. Es sind die Reihe III<sub>E</sub> und VIII (Pflüger's Arch. Bd. 81 S. 17 u. S. 24).

In Reihe III liess Nerking die alkalische Organlösung fünf Wochen stehen, in Reihe VIII zwei Tage. Es hatten sich also in beiden Fällen nicht unbedeutende Mengen dieses eben besprochenen in Alkohol löslicheren Glykogens gebildet, die vielleicht beim Ausfällen mit  $\frac{1}{2}$  Vol. Alk. noch mitgefällt wurden, die sich aber, sobald an Stelle der Organlösung die Waschlösung trat, wieder auflösten und so ins Filtrat übergingen. Dass Nerking sie dort nicht als Fällung beobachtet hat, liegt daran, dass bei Zutritt des zum Waschen benutzen konzentrierteren Alkohols regelmässig im alkalischen Filtrat Salze gefällt werden, die, auch wenn kein Glykogen vorhanden ist, eine Trübung bedingen. Nerking giebt an, dass er sich bei den Versuchen in einer zweiten Probe überzeugt habe, dass in dem Filtrat

kein Glykogen mehr zu fällen war. Das ist ganz richtig, denn es ist fast sicher, dass er bei diesen Proben, wo es ihm bloss auf die Filtrate ankam, das gefällte Glykogen überhaupt nicht ausgewaschen hat und daher das erst durch die Waschlösung wieder gelöste Glykogen in den Kontrollproben nicht finden konnte, während er es in seinen Versuchen aus den die Fällbarkeit erhöhenden Organlösungen wieder mit  $\frac{1}{2}$  Volum Alkohol 96 % ausfällen konnte. Des längeren Kochens hätte es dazu gar nicht bedurft. — Es sind aber noch andere Deutungen möglich, welche die Beweiskraft dieser Versuche beseitigen. Die beiden Versuche lassen sich also auch ohne die Annahme gebundenen Glykogens erklären.

Im übrigen stehen noch unaufgeklärt und scheinbar in direktem Widerspruch auf der einen Seite die Versuche Nerking's, in denen er nach Lösung des Organs bei längerem Kochen der Glykogen-Eiweislösung eine beträchtliche Vermehrung der Ausbeute an Glykogen erhält, auf der anderen Seite die eben besprochenen Versuche, in denen aus nach Nerking hergestellten Organlösungen nach Ausfällen des freien Glykogenes durch längeres Kochen kein Glykogen mehr gewonnen werden konnte.

### § 3. Wiederholung von Nerking's Versuchen.

Es war nun meine Aufgabe, Versuche nach dem Plane Nerking's anzustellen, aber die Fehler desselben zu vermeiden. Da Nerking weitaus die grössten Differenzen bei Verarbeitung von Lebern fand, so wurden in den folgenden Versuchen ausschliesslich Lebern verwendet. Da die zu den Filtratuntersuchungen meist verwendeten Kalbs- und Ochsenlebern bisweilen einen recht geringen Glykogengehalt aufwiesen, wurden die Versuche meist mit Hunden gemacht, die durch reichliche Fütterung mit Fleisch- und Kohlehydraten auf Glykogen gemästet worden waren. In einem Falle wurde auch ein gemästetes Kaninchen verwendet. Die Verwendung dieser Versuchstiere hatte auch den Vorteil, dass die Lebern sofort nach dem Tode des Tieres verarbeitet und dadurch jede postmortale Zersetzung vermieden werden konnte. Als konzentrierte KOH-Lösung wurde nicht nach Nerking KOH 10 %, sondern nach der von Pflüger ausgearbeiteten Methode der Glykogenbestimmung<sup>1)</sup> KOH

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 93 S. 163 ff.

30 % benutzt. Beim Arbeiten mit verdünnter KOH-Lösung wurden nach Nerking 4 g KOH auf 100 g Organ gerechnet, aber die 100 g Organ meist nicht in 500, sondern in 300 ccm gelöst, um die mit dem Arbeiten in verdünnten Lösungen leicht verbundenen Fehlerquellen zu vermeiden. Die Konzentration der Lauge bildete also statt 0,8 bei diesen Versuchen 1,3 %. Eine Ausnahme davon bildete Vers. 6 (Hund 6,8 kg), wo mit einer 0,5 % igen Lösung gearbeitet wurde. Aus verdünnten Kalilaugen wurde das Glykogen teils nach Nerking aus KOH 3 % nach Zusatz von 10 g JK auf 100 Lösung mit  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 %, teils aus KOH 15 % ohne JK mit 1 Vol. Alk. 96 % gefällt. Zum Auswaschen wurde im ersten Falle nicht die Nerking'sche JK-haltige Waschlösung, sondern aus schon besprochenen Gründen nur salzhaltiger Alk. 66 % und dann 96 % gebraucht. Bei den aus KOH 15 % gefällten Präparaten wurden die Pflüger'sche Waschlösung und Alk. 96 % verwendet.

Gekocht wurde mit KOH 30 %: 2 Stunden

mit verd. KOH: a) bis zur Lösung,

b) ca. 120 Stunden.

Nach dem Kochen wurden die Lösungen filtriert, und zwar die mit KOH 30 % behandelten immer durch dichte Glaswolle. Von den übrigen wurden die Lösungen in Vers. 1, 2 und 3 durch Papier filtriert. Da diese Art der Filtration sehr lange Zeit in Anspruch nahm und auch andere Bedenken hatte, wurde in den übrigen Versuchen davon abgesehen und durch dichte Glaswolle filtriert.

Das Resultat der Versuche giebt die auf S. 602 folgende Tabelle.

Das Hauptergebnis der Tabelle liegt in der Thatsache, dass die Ausbeute an Glykogen bei der Verlängerung des Kochens mit verdünnter Kalilauge nicht zu-, sondern **abnimmt** und zwar meist recht erheblich (vergl. die Stäbe 5, 6, 7, 8). Nerking fand, dass auch bei seinen Versuchen längeres Kochen zuweilen einen Verlust bedingte; doch beobachtete er hierbei auch umgekehrt eine Vermehrung der Ausbeute. Man könnte nun vermuten, dass in meinen Versuchen zufällig nur die den Verlust veranlassenden Bedingungen erfüllt waren, die auch bei Nerking vorkamen. Demgegenüber ist aber daran festzuhalten, dass die Verluste in meinen Versuchen so grosse sind, dass sie ausnahmslos auftreten, und dass später die Erklärung für die Nerking'schen Ergebnisse mitgeteilt werden wird, welche die Irrigkeit von dessen Ansichten über gebundenes Glykogen beweist.

I		II			III		
3	4	5	6	7	8	9	
Das Organ wird in 30% Kali- lange gelöst		Das Organ bis zur Lösung in verdünnter Kalilauge erhitzt			Das Organ in verdünnter Kali- lange sehr lange erhitzt		
Vol. Organ- ung mit 15% OH + 1 Vol. Alkohol von 96% Tr.	1 Vol. Organ- lösung mit 3% KOH u. 10% JK + 1/2 Vol. Al- kohol von 96% Tr.	1 Vol. Organ- lösung mit 15% KOH + 1 Vol. Alkohol von 96% Tr.	1 Vol. Organ- lösung mit 3% KOH u. 10% JK + 1/2 Vol. Alkohol von 96% Tr.	1 Vol. Organ- lösung mit 15% KOH + 1 Vol. Alkohol von 96% Tr.	1 Vol. Organ- lösung mit 3% KOH u. 10% JK + 1/2 Vol. Al- kohol von 96% Tr.	Größter Verlust in %	
—	—	—	2 St. 6,455	—	120 St. 4,941	23,5	
2 St. 10,044	—	11 St. 9,87	11 St. 9,60	130 St. 6,30	—	37,3	
2 St. 12,84	—	—	8 St. 10,96	—	120 St. 10,64	17,1	
3 St. 5,68	—	—	—	150 St. 4,32	—	23,9	
2 St. 8,851	—	2 1/2 St. 8,509	—	—	—	0,84	
2 St. 17,48	2 St. 17,20	24 St. 16,12	24 St. 15,62	120 St. 16,32	120 St. 15,44	11,7	
				130 St. 15,76	130 St. 14,80	15,4	

Die Werte als Zucker in % berechnet. Die Zahlen links oben geben die Kochdauer in Stunden („St.“) an.



Sehr bemerkenswert ist auch (vergl. Stab 3 und 5), dass die Ausbeute an Glykogen grösser ist bei Anwendung konzentrierter Lauge als bei verdünnter. Das ist aber nicht im Sinne einer Aufschliessung gebundenen Glykogens zu deuten, sondern darin begründet, dass die verdünnte Lauge das Glykogen löslicher in Alkohol macht und es teilweise als Glykogen zerstört. Weil also die konzentrierte Lauge keinen Verlust bedingt, liefert sie mehr. Es ist noch ein Punkt hierbei im Spiele, der in der Folge durch besondere Untersuchung klargelegt werden soll.

Es wird zweckmässig sein, die einzelnen Versuche, deren Ergebnisse soeben besprochen wurden, nunmehr genauer mitzuteilen.

### Versuch I.

Ein kräftiges Kaninchen wurde fünf Tage hindurch gut gefüttert. Die Leber wurde rasch herausgenommen, von Gallenblase und grösseren Gefässen befreit und gewogen. Gewicht 92 g. Die ganze Leber wurde mit der Schere fein zerschnitten und in 184 ccm siedender Kalilauge von 2 % eingetragen, 5 Minuten über freier Flamme, dann im Wasserbad bis zur Lösung zwei Stunden gekocht, dann durch Papier filtriert und auf 200 ccm aufgefüllt. Davon wurden 100 ccm abgegossen; die bleibenden 100 ccm wurden 120 Stunden weitergekocht.

#### I. Kochdauer zwei Stunden.

100 ccm Organlösung auf KOH 3 % gebracht  
+ 10 g JK + 50 ccm Alkohol 96 %.

Das gefällte Glykogen setzt sich ab, wird dann abfiltriert, das Filter gewaschen mit Alkohol 66 % + NaCl, dann Alkohol 96 %. Das Glykogen wird auf dem Filter in destilliertem Wasser gelöst und nach Zusatz von 50 ccm HCl 2,2 % in 1000 ccm invertiert.

Die Analyse ergab: 81 ccm = 0,5185 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,5100 g Cu<sub>2</sub>O  
Mittel = 0,51425 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,2405 g Zucker.

Das Organ enthielt: = 6,455 % <sup>+</sup>Zu  
oder 5,984 % Glykogen.

Das Filtrat von I ist ganz klar. Bei Zusatz von 250 ccm Alkohol 96 % zu 50 ccm Filtrat fällt ein feiner Niederschlag aus,



der, in Wasser gelöst und mit HCl invertiert, Fehling'sche Lösung reduziert. Quantitativ nicht bestimmbar.

75 ccm des Filtrats werden auf 50 ccm abgedunstet und in demselben Wasserbad wie die zweiten 100 ccm Organlösung 120 Stunden weitergekocht. Sie werden auf KOH 15 % gebracht und mit 1 Vol. Alkohol 96 % versetzt. Es tritt Trübung ein, die, abfiltriert, im Wasser gelöst und invertiert, ein sehr schwaches Reduktionsvermögen zeigt.

II. Von der 120 Stunden weitergekochten, auf 100 ccm aufgefüllten Organlösung werden 50 ccm auf KOH 3 % gebracht, mit 5 g JK und 30 ccm Alkohol 96 % versetzt. Die Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, in  $H_2O$  gelöst, invertiert in 500 ccm

$$\begin{aligned} \text{Die Analyse ergab: } 81 \text{ ccm} &= 0,4200 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,4110 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ \text{Mittel} &= 0,4145 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,1841 \text{ g Zu.}^+ \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Das Organ enthielt:} &= 4,941 \% \text{ Zucker} \\ &\text{oder } 4,580 \% \text{ Glykogen.} \end{aligned}$$

Es ist also ein Verlust von 23,4 % eingetreten.

### Versuch II.

Eine Hündin (während der Laktation) wird sechs Tage mit Fleisch und Kohlehydraten reichlich gefüttert.

Gewicht vor der Mästung	. . .	9500 g
„ nach sechs Tagen	. . .	11200 g
„ der Leber	. . . . .	453 g.

I. Mit konzentrierter Lauge gekocht (Stab 3 der Tabelle Versuch 2).  $2 \times 50$  g Leber + 50 ccm KOH 60 % im siedenden Wasserbade erhitzt:  $2\frac{1}{2}$  Stunden. Durch Glaswolle filtriert, auf 200 ccm aufgefüllt.

Je 100 ccm + 100 ccm Alkohol 96 %. Eine starke Fällung setzt sich ab, welche abfiltriert, gewaschen, gelöst und in 500 ccm invertiert wird.

$$\begin{aligned} \text{Die Analyse ergab: } 50 \text{ ccm} &= 0,5315 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,2511 \text{ g Zu.}^+ \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Das Organ enthielt:} &= 10,044 \% \text{ Zucker} \\ &\text{oder } 9,311 \% \text{ Glykogen.} \end{aligned}$$

II. Mit verdünnter Lauge gekocht (Stab 5 und 7 der Tabelle Versuch 2).  $2 \times (100 \text{ g Leber} + 200 \text{ ccm KOH } 2 \%)$  in siedendem Wasserbade erhitzt. Nach elf Stunden Lösung. Auf 300 ccm aufgefüllt und durch Papier filtriert.

A<sub>1</sub>. 100 ccm auf KOH 15 % gebracht + 100 ccm Alkohol 96 %; sehr beträchtliche Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst und invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm  $\text{Zu}^+$ -Lösung = 0,3765 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,1645 g  $\text{Zu}^+$ .

Das Organ enthielt: = 9,87 % Zucker  
oder 9,049 % Glykogen.

A<sub>2</sub>. 50 ccm Organlösung weitergekocht, 130 Stunden, auf KOH 15 % gebracht und auf 100 ccm aufgefüllt, 100 ccm + 100 ccm Alkohol 96 %; Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst und invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm  $\text{Zu}^+$ -Lösung = 0,1315 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,130 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,0525 g  $\text{Zu}^+$ .

Das Organ enthielt: = 6,30 % Zucker  
oder 5,840 % Glykogen.

B. (Stab 6.) 100 ccm Organlösung auf KOH 3 % gebracht + 10 g JK + 50 ccm Alkohol 96 %. Fällung viel geringer als bei A<sub>1</sub> (Eiweissfällung), setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst und invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm  $\text{Zu}^+$ -Lösung = 0,3670 g Cu<sub>2</sub>O  
= 0,160 g  $\text{Zu}^+$ .

Das Organ enthielt: = 9,60 % Zucker  
oder 8,900 % Glykogen.

Der Verlust beträgt bei Vergleich von:

I	mit	$\Pi_{A_1}$	.	.	.	.	1,7 %,
I	"	$\Pi_{A_2}$	.	.	.	.	37,3 %,
$\Pi_{A_1}$	"	$\Pi_{A_2}$	.	.	.	.	36,2 %,
$\Pi_{A_1}$	"	$\Pi_B$	.	.	.	.	2,7 %.

## Versuch III.

Ein Hund von 5 kg wird fünf Tage mit Fleisch und Reis gemästet. Er wird während der Verdauung getötet.

Hund ohne Blut und Leber 4880 g

Leber . . . . 314 g

Mageninhalt. . 321 g

Muskulatur . . 2000 g

I. (Stab 3.) 100 g Leberbrei + 100 ccm KOH 60 % 2 Stunden im siedenden Wasserbad gekocht, dann durch Glaswolle filtriert, auf 400 ccm aufgefüllt.

2 × 100 ccm Organlösung + 100 ccm Alkohol 96 %. Sehr starke Fällung setzt sich rasch ab, wird filtriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm Zuckerlösung = 0,3705 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,3670 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,1605 g  $\text{Zu}^+$

Das Organ enthielt: = 12,84 % Zucker  
 oder = 11,90 % Glykogen.

II<sub>1</sub>. 200 g Leberbrei in 400 ccm KOH 2 % siedend eingetragen, sechs Stunden gekocht; da noch keine Lösung eingetreten, Zusatz von 100 ccm KOH 2 %. In acht Stunden Lösung. Es wird auf 800 ccm aufgefüllt und durch Papier 200 ccm abfiltriert. 100 ccm davon werden auf KOH 3 % gebracht, mit 10 g JK versetzt und durch 50 ccm Alkohol 96 % gefällt. Die Fällung setzt sich rasch ab, wird filtriert, gewaschen mit Alkohol 66 % und 96 %, gelöst und invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm Zuckerlösung = 0,3205 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,137 g  $\text{Zu}^+$

Das Organ enthielt: = 10,96 % Zucker  
 oder = 10,16 % Glykogen.

Der Verlust gegen I beträgt 14,6 %. Aus dem Filtrat liess sich wie schon mitgeteilt, durch dreistündiges Kochen mit KOH 15 % und Ausfällen mit 1 Vol. Alkohol 96 % noch 0,14 % Zucker — auf das Organ bezogen — gewinnen.

II<sub>2</sub>. 100 ccm Organlösung werden 120 Stunden gekocht, auf 100 ccm aufgefüllt, auf KOH 3 % gebracht, mit 10 g JK versetzt und mit 50 ccm Alkohol 96 % ausgefällt. Die Fällung setzt sich ab,

wird filtriert, gewaschen mit Alkohol 66 % und 96 %, gelöst und invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 25 ccm Zuckerlösung = 0,312 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,133 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: = 10,64 % Zucker  
 oder = 9,86 % Glykogen.

Der Verlust gegen I beträgt 17,1 %  
 " " "  $\text{II}_1$  " 2,92 %.

#### Versuch IV.

Ein Hund von 63  $\frac{1}{2}$  kg wurde mit Fleisch und Reis gemästet und durch einen Schuss ins Gehirn getötet. Die Leber wog 1512 g.

I. (Stab 3.)  $2 \times (100 \text{ g Leberbrei} + 100 \text{ ccm KOH } 60 \%)$  drei Stunden bis zur Lösung gekocht, dann auf 400 ccm aufgefüllt und durch Glaswolle filtriert. Je 100 ccm Organlösung + 100 ccm Alkohol 96 %. Die Fällung wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 1000 ccm.

50 ccm Zuckerlösung = 0,1755 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,1710 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 Mittel = 0,17325 g  
 = 0,071 g Zucker.

Die Analyse ergab: = 5,68 % Zucker  
 oder = 5,265 % Glykogen.

II.  $2 \times (100 \text{ g Leberbrei} + 200 \text{ ccm KOH } 2 \%)$  150 Stunden gekocht, auf 400 ccm aufgefüllt und durch Glaswolle filtriert. Je 100 ccm Organlösung + 20 ccm KOH 60 % + 120 ccm Alkohol 96 %. Die Fällung wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 1000 ccm.

50 ccm Zuckerlösung = 0,1375 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,1365 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,1315 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,1310 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 Mittel = 0,13425 g  
 = 0,054 g Zucker.

Die Analyse ergab: = 4,32 % Zucker  
 oder = 4,005 % Glykogen.

Der Verlust beträgt 23,9 %.

## Versuch V.

Ein Hund von 12 kg wird 16 Tage mit Fleisch und Reis gemästet, dann durch Stich ins Rückenmark getötet. Gewicht der Leber 320 g. 80 g der Leber wurden mit siedendem Alkohol und Äther ausgezogen, dann getrocknet. Trockengewicht 22 g.

I. 10 g trocken + 30 ccm  $H_2O$  + 40 ccm KOH 60 % zwei Stunden gekocht bis zur Lösung, durch Glaswolle filtriert, auf 200 ccm aufgefüllt. 100 ccm Organlösung + 100 ccm Alkohol 96 %. Starke Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,3600 g  $Cu_2O$

= 0,156  $Zu^{+}$ .

Das Organ enthielt: 8,581 % Zucker

= 7,955 % Glykogen.

II. 10 g trocken + 30 ccm  $H_2O$  + 80 ccm KOH 2 % bis zur vollständigen Lösung  $2\frac{1}{2}$  Stunde gekocht, durch Glaswolle filtriert, auf 200 ccm aufgefüllt. 100 ccm Organlösung + 25 ccm KOH 60 % + 125 ccm Alkohol 96 %. Starke Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,3570 g  $Cu_2O$

= 0,1547 g  $Zu^{+}$ .

Das Organ enthielt: 8,509 % Zucker

oder = 7,888 % Glykogen.

Der Verlust beträgt 0,84 %, die beobachtete Differenz in  $Cu_2O$  = 3 mg.

## Versuch VI.

Ein Hund von 5870 g wurde nach B. Schöndorff's<sup>1)</sup> Vorschriften zehn Tage gemästet. Er nahm in dieser Zeit 930 g zu und wurde dann durch Stich ins Rückenmark getötet.

Gewicht des Hundes . . . . . 6800 g

Gewicht der Leber . . . . . 485 g.

I. 100 g Leberbrei werden in 100 ccm KOH 60 % siedend eingetragen. Nach zwei Stunden Lösung. Auf 400 ccm aufgefüllt und durch Glaswolle filtriert.

1. 50 ccm Organlösung + 50 ccm Alkohol 96 %. Fällung wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

1) Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 213.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,477 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,478 g  $\text{Cu}_2\text{O}$

0,478 g  $\text{Cu}_2\text{O}$  = 0,219 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: 17,48 % Zucker  
oder 16,204 % Glykogen.

2. 50 ccm Organlösung + 5 g JK + 25 ccm Alkohol 96 %. Die Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,471 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,471 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,215 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: 17,20 % Zucker  
oder 15,944 % Glykogen.

Der Verlust beträgt 1,37 %.

II. 100 g Organ + 200 ccm KOH 2 % + 500 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  = 800 ccm KOH 0,5 %. 24 Stunden gekocht bis zur Lösung, auf 800 ccm aufgefüllt, durch Glaswolle filtriert.

1. 100 ccm Organlösung + 25 ccm KOH 60 % + 125 ccm Alkohol 96 %. Die starke Fällung setzt sich ab, wird filtriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,4485 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,4455 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,2015 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: 16,12 % Zucker  
oder 14,94 % Glykogen.

2. 100 ccm Organlösung + 10 g JK + 5 ccm KOH 60 % + 55 ccm Alkohol 96 %. Die starke Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,4355 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,1953 g Zucker.

Das Organ enthielt: 15,624 % Zucker  
oder 14,483 % Glykogen.

3. 500 ccm Organlösung werden 120 Stunden weitergekocht, auf 500 ccm aufgefüllt und durch Glaswolle filtriert.

a) 100 ccm Organlösung + 25 ccm KOH 60 % + 125 ccm Alkohol 96 %. Die starke Fällung setzt sich ab, wird abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,452 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,450 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,204 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: 16,32 % Zucker  
 oder 15,129 % Glykogen.

Der diesmal bei 120 stündigem Kochen erhaltene Wert ist etwas höher als der bei 24 stündigem Kochen erzielte, doch beträgt die absolute Differenz in  $\text{Cu}_2\text{O}$  nur 3,5 mg, und diese Steigerung kann nur als Versuchsfehler gedeutet werden. Es zeigt sich hier ebenso wie in Versuch 3 bei längerem Kochen mit verdünnter KOH keine Abnahme, sondern ein Gleichbleiben der Werte.

b) 100 ccm Organlösung + 5 ccm KOH 60 % + 10 g JK + 55 ccm Alkohol 96 %. Die Fällung setzt sich ab, wird filtriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 500 ccm.

Die Analyse ergab: 50 ccm = 0,429 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,432 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,193 g  $\text{Zu.}^+$

Das Organ enthielt: 15,44 % Zucker  
 oder 14,313 % Glykogen.

III. 100 g Organbrei + 200 ccm KOH 2 % + 500 ccm  $\text{H}_2\text{O}$ . 130 Stunden gekocht, auf 800 ccm aufgefüllt, durch Glaswolle filtriert. Weiter behandelt wie IIa und b.

a) Fällung aus KOH 15 % mit 1 Vol. Alkohol 96 % invertiert in 500 ccm.

50 ccm = 0,4390 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,4375 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,197 g  $\text{Zu.}^+$

Die Analyse ergab also: 15,76 % Zucker  
 oder 14,61 % Glykogen.

b) Fällung aus KOH 3 % mit 10 % JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol 96 % invertiert in 500 ccm.

50 ccm = 0,4160 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
 = 0,185 g Zucker.

Die Analyse ergab also: 14,80 % Zucker  
 oder 13,72 % Glykogen.

Es ist also in den zehn Stunden, die diese Lösung länger kochte, wieder ein Teil des Glykogens verloren gegangen, und die Alkohollöslichkeit hat wieder etwas zugenommen.

Die mitgeteilten Untersuchungen haben für die Annahme gebundenen Glykogens keine Stütze geliefert. Es ist aber ebenso wenig gelungen, Nerking's Ergebnisse aufzuklären, welche so entschieden für die Annahme gebundenen Glykogens sprechen. Es kann nicht genügen, mit M. Cremer und E. Salkowski die Resultate Nerking's auf Beobachtungsfehler zurückzuführen, ohne dass die Art dieser Fehler nachgewiesen wird. Da Nerking seine Ergebnisse durch zahlreiche Kontrollanalysen, welche vorzüglich stimmen, gesichert hat, und da die gewissenhafte und zuverlässige Art seiner im hiesigen Laboratorium ausgeführten Untersuchungen bekannt ist, kann es als sicher gelten, dass alle analytischen Zahlen Nerking's richtig sind. Nur unter dieser Voraussetzung wollen wir nunmehr suchen, wo der Fehler bei Nerking liegen kann. Nerking verfolgte zum Nachweis des gebundenen Glykogens drei verschiedene Wege (A, B, C), welche nacheinander von uns geprüft werden sollen.

A. Nerking kochte (Pflüger's Arch. Bd. 81 S. 30 Reihe XIV) den Brei der frischen Kalbsleber in sehr verdünnter Kalilauge und fand, dass bei kurzer Kochdauer als Glykogengehalt der

Leber gefunden wurde . . . . 0,5543 ‰,

bei langer Kochdauer . . . . 1,3869 ‰.

Bei längerem Kochen erhöhte sich also die Ausbeute an Glykogen um 150 ‰.

Betrachten wir diesen Versuch genauer, so ergibt sich, dass Nerking 400 g Leberbrei in 1600 ccm KOH 1 ‰ acht Stunden bis zur Lösung im Wasserbad gekocht hat. Nach dem Erkalten wurde auf 2500 ccm aufgefüllt. Nachdem Nerking die Hälfte der Flüssigkeit = 1250 ccm durch ein einfaches oder auch doppeltes Schnellfilter abfiltriert hatte, kochte er diese weiter 120 Stunden und benutzte die „restierenden“ 1250 ccm, die also nur acht Stunden gekocht worden waren, zur sofortigen Analyse. Auf diesen Punkt machte mich Herr Professor Pflüger aufmerksam und entwickelte dabei die im folgenden wiedergegebene Theorie: Wenn man das Filtrat einer nach Nerking gewonnenen Leberlösung betrachtet, bemerkt man, dass die zuerst sehr schnell durchs Filter gehende Flüssigkeit stark getrübt ist. Mit der Zeit verlangsamt sich die Filtration, und gleichzeitig wird das Filtrat weniger trüb; ja, zuletzt erscheint dasselbe ganz klar. Die ersten von Nerking abfiltrierten 1250 ccm bildeten also ein stark getrübtetes Filtrat; die später ab-



filtrierten waren weniger getrübt oder ganz klar. Beide sollten miteinander verglichen werden, wobei Nerking als selbstverständlich voraussetzte, dass der Glykogenegehalt in beiden Fraktionen derselbe sein müsse, weil sie Filtrate derselben Leberlösung waren. Der Augenschein zeigt aber, dass diese verschiedenen Fraktionen des Filtrats sich wesentlich durch Trübung und Klarheit unterscheiden. Die Trübung ist durch winzige ungelöste Teilchen bedingt, welche beim Beginn der Filtration sogar sehr gutes Filtrierpapier durchsetzen, dann aber allmählich mehr und mehr verstopfen. Nerking benutzte Schnellfilter.

Die nie fehlende Trübung der sogenannten Leberlösung beweist, dass nicht alle Teile des Organs in Lösung gebracht wurden. Da beim Kochen der Organe mit verdünnter Kalilauge meist sehr viele Stunden verstreichen bis zur vollständigen Lösung, so ist natürlich gewöhnlich die Trübung des Filtrats wenigstens teilweise durch noch ungelöste Teilchen des Organes bedingt. Ein durch wiederholte Filtration der trüben Organlösung erhaltenes klares Filtrat setzt aber bei weiterem Kochen, selbst ohne Änderung der Konzentration aufs neue Flocken ab. Deshalb kann man niemals bei noch so lang fortgesetztem Kochen von Leberbrei mit verdünnter Kalilauge eine vollkommene wirkliche Lösung erhalten. Es hängt nun von der Natur des Filters ab, ob und wieviel sie von den ungelösten Teilchen durchlässt. Dass die ungelöst gebliebenen Teilchen noch Glykogen einschliessen, ist kaum zu bezweifeln. Dass die durch das Kochen nachträglich entstandenen Flocken bereits gelöstes Glykogen in sich aufsammeln, ist auch kaum zu bezweifeln. Denn wenn man eine Glykogenlösung, die ein wenig Kalialbuminat enthält, neutralisiert, so scheiden sich Eiweissflöckchen aus. Setzt man eine Jodlösung hinzu, so färben sich die Flöckchen stark rot, die Flüssigkeit aber nur schwach, weil eben die Gerinsel das vorhandene gelöste Glykogen eingeschlossen haben.

Da also in den ungelöst gebliebenen Teilchen der Abkochung noch Glykogen eingeschlossen ist, so liegt die Möglichkeit vor, dass das Glykogen in der Flüssigkeit und den ungelösten Teilchen nicht gleichmässig verbreitet ist. Bedenkt man die ungeheure Verdünnung der Leberlösung in Nerking's Versuch: 400 g Leber auf 2500 ccm, so ist notwendig dann der Glykogenegehalt zweier ungleich getrübten Fraktionen des Filtrates derselben Leberlösung verschieden.

Es wird also jetzt unsere Aufgabe sein, den Einfluss dieser un-

gelösten Teilchen auf den Glykogengehalt der Filtrate festzustellen. Wir werden demgemäss verschiedene Fraktionen der zu vergleichenden Filtrate auf hohen Kaligehalt bringen, um durch das dann ausgeführte Kochen das gesamte vorhandene Glykogen, falls es gebunden war, aufzuschliessen, oder doch die noch nicht gelösten trübenden Organteilchen in Lösung überzuführen.

Es folgen die Versuche.

### Versuch I.

Material: Kalbsleber (Kalb 18 Tage alt). 400 g Leberbrei wurden in 800 ccm siedender Kalilauge 2% eingetragen und mit 800 ccm heissen Wassers nachgespült. Nach achtstündigem Kochen war Lösung eingetreten. Die Lösung wurde abgekühlt, auf 2500 ccm aufgefüllt und durch Glaswolle gegossen. Die trübe Lösung wurde dann auf zwei Faltenfilter gebracht.

Die ersten 300 ccm = 43 g Leber wurden gesondert aufgefangen; sie waren stark getrübt. Sie blieben einstweilen stehen. Nach circa 20 Stunden waren im ganzen 1250 ccm durchfiltriert. Die nun folgenden 300 ccm (1250—1550) wurden wieder gesondert aufgefangen. Sie waren fast klar.

Die beiden so erhaltenen verschiedenen Filtrate (1—300), (1250 bis 1550) wurden gleichzeitig in Arbeit genommen. Beide wurden mit je 71 g des festen Merck'schen KOH, das gemäss einer Bestimmung einen Gehalt von 85 % KOH hat, versetzt und gleichzeitig in dasselbe siedende Wasserbad versenkt. Nach zweistündigem Kochen wurden beide Lösungen abgekühlt, durch dichte Glaswolle filtriert, da sich wieder gröbere Flocken ausgeschieden hatten, und auf 400 ccm aufgefüllt.

Beide Lösungen wurden dann mit 1 Vol. Alkohol 96% versetzt. Die geringe Fällung setzte sich nur langsam ab, wurde abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert im 300 ccm-Kolben.

Die Analyse ergab für das trübe Filtrat I (1—300):

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,1480 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,1450 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ \text{Mittel} &= 0,1465 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,0595 \text{ g Zucker} \end{aligned}$$

einen Gehalt von 0,458% <sup>+</sup>Zu.

Die Analyse für das klare Filtrat II (1250—1550):

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,1055 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,1020 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ \hline \text{Mittel} &= 0,1037 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,0408 \text{ g Zucker} \end{aligned}$$

einen Gehalt von 0,315 ‰. Also, wenn man wie Nerking rechnet, eine Zunahme von 45,4 ‰.

### Versuch II.

Material: Kalbsleber. 400 g Leberbrei wurden in 800 ccm siedender KOH 2 ‰ eingetragen und mit 800 ccm heissen Wassers nachgespült, auf offener Flamme zehn Minuten, dann im Wasserbad acht Stunden erhitzt. Da noch nicht vollständige Lösung eingetreten war, wurden die ungelösten Organreste auf Glaswolle abfiltriert, mit 100 ccm KOH 1 ‰ fein zerrieben, der Organlösung wieder zugesetzt und noch zwei Stunden bis zur Lösung weitergekocht. Die erhaltene Organlösung wurde auf 2500 aufgefüllt, erst durch dichte Glaswolle gegossen, dann auf drei Faltenfilter verteilt.

Es wurde gesondert aufgefangen:

1. Filtrat I 1—300,
2. Filtrat II 300—1000 (davon 300 verarbeitet),
3. Filtrat III 1250—1550,
4. Filtrat IV 1700—2000.

Gleichzeitig in Arbeit genommen wurde Filtrat I und III einerseits und Filtrat II und IV andererseits. Je 300 ccm dieser Filtrate wurden mit 71 g des festen Merck'schen KOH von 85 ‰ versetzt und zwei Stunden gekocht, durch Glaswolle filtriert, auf 400 ccm aufgefüllt, wobei gleichzeitig das Filter ausgewaschen wurde, und mit 400 ccm Alkohol 96 ‰ versetzt. Die Fällungen von III und IV waren sichtlich geringer als bei I und II; sie wurden abfiltriert, gewaschen, gelöst, I und II in je 500 ccm, III und IV in 300 ccm invertiert. Die Zuckerbestimmung fand wie bei allen Versuchen mittels der Pflügerschen Kupferoxydulmethode statt.

Es ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} \text{Filtrat I } 0,623 \text{ ‰ Zucker } 81 \text{ ccm Zuckerlösung} &= 0,1220 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,1200 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,0484 \text{ g Zucker} \\ \text{Filtrat II } 0,515 \text{ ‰ Zucker } 81 \text{ ccm Zuckerlösung} &= 0,1020 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,040 \text{ g Zucker} \end{aligned}$$

Filtrat III 0,272 % Zucker 81 ccm Zuckerlösung = 0,0910 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,0910 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,0352 g Zucker

Filtrat IV 0,166 % Zucker 81 ccm Zuckerlösung = 0,0590 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,0215 g Zucker

In diesem Falle hätte man also bei einer Versuchsanordnung, wie Nerking sie verwendete, bei Vergleich von Filtrat I und III eine Zunahme von 129 %, bei Vergleich von I und IV sogar eine Zunahme von 275 % bzw. einen Verlust von 73 % zu verzeichnen gehabt.

Es war von Interesse, zu fragen, ob das Glykogen auch auf dem Filter zurückgehalten wird, obwohl es bereits zum Teil aus den noch ungelösten Gewebsteilchen in die Lösung übergegangen ist. Es wurden deshalb 100 g der in Versuch II verarbeiteten Leber in 1000 ccm siedenden Wassers eingetragen. Nach 24 Stunden wurde der wässrige Auszug durch Glaswolle abfiltriert; der Leberückstand wurde fein zerrieben, dann wieder mit 100 ccm Wasser versetzt und weitere 24 Stunden gekocht, wie das erste Mal abfiltriert, zerrieben und zum drittenmal 48 Stunden im siedenden Wasserbad gekocht. Die so erhaltenen drei wässrigen Auszüge werden auf ein kleines Volum eingeeengt, mit dem Brücke'schen Reagens das Eiweiss ausgefällt, abfiltriert und der Niederschlag ausgewaschen. Die so erhaltene Flüssigkeit betrug 1360 ccm. Davon wurden 500 ccm = 36,8 g Leber mit 1000 ccm Alkohol 96 % versetzt. Das Glykogen setzte sich über Nacht ab, wurde abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 300 ccm.

81 ccm = 0,0860 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
= 0,0855 g  $\text{Cu}_2\text{O}$   
Mittel = 0,0857 g  $\text{Cu}_2\text{O}$  = 0,033 g Zucker  
300 ccm Zuckerlösung = 0,1222 g Zucker  
= 0,332 % Zucker.

Dieser Wert ist bedeutend höher als die in Versuch II Fraktion 3 und 4 gefundenen. Man muss also entweder annehmen, dass durch Heisswasserextraktion doch ein Teil des chemisch gebundenen Glykogenes abgespalten wird, oder aber, dass durch irgendwelche bei der Filtration wirkende Bedingungen auch freies Glykogen zurückgehalten werden kann. Wie schon in der Einleitung bemerkt wurde, soll ersteres nicht entschieden

werden; dagegen müssen die bei der Filtration nach Nerking hergestellter Leberlösungen herrschenden Bedingungen noch näher untersucht werden, vor allem, da die beobachteten Glykogenverluste von 31 % und 73 % das Mass dessen, was durch Annahme noch nicht gelöster glykogenhaltiger Organteilchen erklärt werden kann, weit übersteigen, denn wir müssten ja sonst annehmen, dass sich in dem einen Falle wenigstens 30 %, in dem anderen gar wenigstens 73 % der zur Analyse verwendeten Organmenge noch in ungelöstem Zustande befunden hätten. Die Höhe dieser Zahlen beweist, dass es noch eine andere Erklärung für die bei der Filtration eintretenden Glykogenverluste giebt.

Es bleiben drei Möglichkeiten für die Art, in der das Glykogen beim Filtrieren der Organlösungen zurückgehalten werden konnte. Wir haben schon besprochen, dass ein Teil des Glykogenes in den noch ungelösten Leberteilchen enthalten sei und dann mit diesen auf dem Filter zurückbliebe; die zweite Möglichkeit wäre, dass das gelöste Glykogen durch sekundär sich bildende Koagula umschlossen und festgehalten würde. Auch diese Möglichkeit wurde schon besprochen. Drittens käme eine Verstopfung des Filters in Betracht.

Eine auffallende Beobachtung habe ich mit Filtration einer Glykogenlösung gemacht, die nur sehr geringe Mengen Eiweiss enthielt. Nachdem die Glykogenlösung mit wenig fein zerteilter Kohle versetzt war, goss ich sie auf ein schwedisches Filter. Die ersten 50 ccm wurden (A) gesondert aufgefangen; sie liefen in etwa  $\frac{1}{2}$  Minute durchs Filter. Dagegen brauchte Fraktion 1250—1300 über vier Stunden.

Es war also eine sehr bedeutende Verstopfung des Filters eingetreten. Die beiden Filtrate 1—50 und 1250—1300 wurden invertiert und nach Pflüger's Kupferoxydulmethode analysiert. Die beiden Analysen stimmten aufs Milligramm genau überein.

Die betreffende Glykogenlösung wurde aus Glykogen hergestellt, das von Mad. Gatin im hiesigen Laboratorium nach der Pflüger - Nerking'schen Jodkalimethode aus einer Hundeleber gewonnen und mehrfach mit Tierkohle gereinigt worden war. Für die freundliche Überlassung des Präparats bin ich Mad. Gatin zu Dank verpflichtet.

Eiweissreaktionen: Biuretprobe — negativ. Xanthoproteinprobe äusserst schwach. Heller'sche Probe negativ.

Vor der Filtration wurde die Lösung nicht quantitativ bestimmt.  
Je 50 ccm Glykogenlösung wurden invertiert in 200 ccm.

81 ccm ergaben A. 0,448 g  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,

B. 0,448 g  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,

0,4479 g  $\text{Cu}_2\text{O}$  = 0,202 g Zucker.

In 81 ccm Zuckerlösung 0,202 g Zucker.

Also 0,99752 % Zucker,

= 0,9247 % Glykogen.

Der Versuch wurde nur einmal gemacht.

Es kommen also auch bei kolloidalen Lösungen Verhältnisse vor, welche gleiche Strömungsgeschwindigkeit des Lösungsmittels und der gelösten Substanz bewirken, was durch die Wasseranziehung der mit einer absorbierten Schicht überzogenen Porenwände bedingt sein kann. In diesem Falle handelt es sich um eine ganz ungeheure Verlangsamung der Filtration, also auch um eine ausserordentliche Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit des Wassers, so dass das langsam diffundierende Glykogenmolekül damit Schritt halten konnte. Verallgemeinerung ist nicht zulässig.

In diesem Falle war also die Verstopfung des Filters allein nicht ausreichend, um eine Konzentrationsänderung der filtrierenden Glykogenlösung zu bewirken. Ganz andere Resultate ergaben sich, als Verhältnisse hergestellt wurden, wie sie bei Nerking's Versuchen herrschten, d. h. als die ungelösten Bestandteile einer Nerking'schen Leberlösung verwendet wurden, um die Filter zu verstopfen. Infolge ihrer ausserordentlichen Kleinheit dringen diese Partikelchen tief in die Poren des Filters ein und gehen sogar in den ersten Fraktionen noch zum grössten Teil durchs Filter. Allmählich legen sie sich dann in den Maschen des Filters im Laufe der Filtration so vollständig fest, dass es wie die Membran eines Dialysators wirken kann; da aber Glykogen nur in äusserst geringem Masse diffundiert, so vermögen auch die Teilchen der Glykogenlösung diese Membran bei der Filtration nur in sehr geringer Zahl zu durchsetzen.

Aus der trüben, auf dem Filter stehenden Organlösung senken sich allmählich ungelöste Teilchen, und ausserdem bleiben von der filtrierenden Flüssigkeit immer ungelöste Teilchen auf dem Papier zurück.

Da also die Eiweisschicht mit der Dauer der Filtration immer dicker und dichter wird, so wird sich auch der Glykogengehalt der

durchgehenden Lösungen in entsprechendem Masse vermindern. Schliesslich bleibt der grösste Teil des Glykogens auf dem Filter zurück.

Schon 1893 hat J. Weidenbaum<sup>1)</sup> im hiesigen Institut ähnliche Verhältnisse beobachtet. Er findet bei der kritischen Nachprüfung der Fränkel'schen Methode der Glykogengewinnung mit Trichloressigsäure, dass bei Filtration eiweisshaltiger Glykogenlösungen „je nach der Natur des Filters verschiedene Mengen Glykogen verloren gehen, die von dem die Poren des Filters verstopfenden Eiweiss zurückgehalten werden“.

Es war wünschenswert, noch durch strengere Versuche den Beweis zu erbringen, dass der Glykogenverlust beim Filtrieren sicher auch das bereits freie gelöste Glykogen betrifft. Darauf basieren die folgenden Versuche, in denen zu den nach Nerking hergestellten Leberlösungen Glykogenlösungen, also sicher freies Glykogen künstlich zugesetzt wurden. Die so vorbereiteten Lösungen wurden filtriert und durch die Analyse verschiedener Fraktionen nachgewiesen, dass auch ein Teil des zugesetzten, also sicher freien Glykogenes bei der Filtration verschwindet. Gleichzeitig wurden immer Kontrollanalysen gemacht, in denen der Glykogengehalt und Glykogenverlust der ursprünglichen, noch nicht mit Glykogen versetzten Lösungen bestimmt wurde. Zum Belege dienen die folgenden Versuche:

#### Versuch I.

Material: Kalbsleber. 400 g Leberbrei + 800 ccm KOH 2 % + 800 ccm H<sub>2</sub>O zehn Stunden im siedenden Wasserbad gekocht, durch dichte Glaswolle von ein paar ungelösten Klumpen abfiltriert und auf 2000 ccm aufgefüllt.

A. 1000 ccm werden mit 200 ccm Glykogenlösung gut gemischt und auf zwei Faltenfilter verteilt.

1. Erstes Filtrat 1—100 (stark getrübt) + 25 ccm KOH 60 %, zwei Stunden im Wasserbad gekocht; gefällt durch 125 ccm Alkohol 96 % abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,3735 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,163 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

---

1) J. Weidenbaum, Pflüger's Arch. Bd. 54 S. 324.



2. Fraktion 480—580 ccm von beiden Filtern (ganz klar). 100 ccm + 25 ccm KOH 60 % zwei Stunden im Wasserbad gekocht, gefällt durch 125 ccm Alkohol 96 %, abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,212 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,088 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

Der Verlust beträgt 75 mg Zucker.

B. Die anderen 1000 ccm der ursprünglichen Leberlösung werden mit 200 ccm H<sub>2</sub>O versetzt und auf zwei Faltenfilter verteilt.

1. Erstes Filtrat 1—100 (stark getrübt). 100 ccm + 25 ccm KOH 60 %, zwei Stunden im Wasserbad gekocht, gefällt durch 125 ccm Alkohol 96 %, abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,0420 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,014 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

2. Fraktion 480—570 (ganz klar). 90 ccm + 10 ccm H<sub>2</sub>O + 25 ccm KOH 60 %, zwei Stunden im Wasserbad gekocht, ausgefällt durch 125 ccm Alkohol 96 % abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 150 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,0120 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,006 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

Den übrigen Werten entsprechend umgerechnet: 4,5 mg Zucker.

Es ist also fünfmal mehr Glykogen verloren gegangen, als ursprünglich in der Organlösung vorhanden war. Es ist also ein grosser Teil des zugesetzten, sicher nicht gebundenen Glykogens mit auf dem Filter zurückgehalten worden.

## Versuch II.

Material: Kalbsleber. 400 g Leberbrei + 800 ccm KOH 2 % + 800 ccm H<sub>2</sub>O, 18 Stunden bis zur Lösung gekocht, aufgefüllt auf 2000 ccm.

A. 900 ccm der Lösung + 100 ccm Glykogenlösung auf zwei Faltenfilter verteilt:

1. Fraktion 1 von einem Filter 1—100 stehen lassen, bis auch Filtrat 2 durchfiltriert war, dann: 100 ccm + 25 ccm KOH 60 %; drei Stunden im siedenden Wasserbad gekocht, mit 125 ccm Alkohol 96 % ausgefällt, filtriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,2735 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,1155 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$



2. Filtrat 2. Fraktion 600—700 nach 18 Stunden klar durchfiltriert. 100 ccm + 25 ccm KOH 60 % im Wasserbad drei Stunden gekocht, mit 125 ccm Alkohol 96 % ausgefällt, abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,1235 \text{ Cu}_2\text{O} \\ &= 0,0495 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

Es ist ein Verlust von 66 mg Zucker eingetreten.

B. 900 ccm derselben Lösung + 100 ccm Wasser auf zwei Filter verteilt.

1. Filtrat 1. Fraktion 1—100 von einem Filter aufgefangen, gleichzeitig verarbeitet mit Filtrat 2. 100 ccm + 25 ccm KOH 60 % im Wasserbad drei Stunden gekocht, durch 125 ccm Alkohol 96 % ausgefällt, abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,1440 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,0585 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

2. Filtrat 2. Fraktion 600—700. 100 ccm + 25 ccm KOH 60 % im siedenden Wasserbad drei Stunden gekocht, durch 125 ccm Alkohol 96 % ausgefällt, abfiltriert, gewaschen, gelöst, invertiert in 200 ccm.

$$\begin{aligned} 81 \text{ ccm} &= 0,0930 \text{ g Cu}_2\text{O} \\ &= 0,036 \text{ g Zucker.} \end{aligned}$$

Auch hier ist der bei der Filtration eingetretene Verlust grösser als der ursprüngliche Glykogengehalt überhaupt; es muss also auch hier notwendig ein Teil des zugesetzten freien Glykogens zurückgehalten worden sein.

Aus allen diesen Untersuchungen folgt also, dass der Glykogenverlust eine grössere Zahl von Ursachen hat, nämlich Einschluss in ungelöste Teilchen, Grad der Durchlässigkeit des Filters für diese ungelösten Teilchen, Einklemmung gelöster Glykogenteilchen in verengten Poren, die mit der Dauer der Filtration an Zahl zunehmen.

Weil diese Verhältnisse mit der Dauer des Kochens derselben Organlösung sich fortwährend ändern, ebenso mit der Dauer der Filtration, begreift man, dass je nach Umständen der Glykogengehalt der verschiedenen Fraktionen des Filtrates sehr verschieden ausfallen kann.

Nerking nahm an, dass diese verschiedenen Fraktionen gleichen Glykogengehalt haben müssten. Da derselbe also von vornherein verschieden war, hätte Nerking gar nicht nötig gehabt,

länger zu kochen, um grössere oder auch kleinere Glykogengehalte zu finden. Die Organlösungen, die er kurze oder lange Zeit kochen wollte, waren also schon vor dem Kochen verschieden im Glykogengehalte.

### B.

Die zweite Methode, durch welche Nerking das gebundene Glykogen nachweisen wollte, bestand darin, dass er mehrere Portionen desselben Organbreis verschieden lange Zeit mit sehr verdünnter Kalilauge kochte und in dem Filtrat hiervon das Glykogen quantitativ bestimmte.

Wir wollen nun alle Versuche, welche nach der A-Methode Nerking's ausgeführt wurden, erklären.

Das sind die Versuche seiner Reihe XIV<sup>1)</sup>. Beim Kochen von Leber mit verdünnter KOH-lauge bis zur Lösung werden 0,5543 % erhalten; nach längerem (bis 120 Stunden) Kochen steigt die Ausbeute auf 1,3869 % Glykogen, also auf mehr als das Doppelte.

Nerking benutzte zwei verschiedene Fraktionen des Filtrates derselben Leberlösung. Die erste Fraktion, welche also noch sehr trüb war, folglich viele glykogenhaltige Partikelchen enthielt und viel freies Glykogen, weil das Filter noch nicht stärker verstopft war, benutzte er zum längeren Kochen und erhielt relativ viel Glykogen.

Die zweite Fraktion ist natürlich weniger getrübt gewesen, eventuell ganz klar und war durch ein bereits stark verstopftes Filter gegangen. Folglich musste sie weniger Glykogen als die erste enthalten.

Dass Nerking beim Kochen mit stärkerer Kalilauge die grösseren Werte erhielt, ist auch selbstverständlich. Denn die starke Lauge verringert die Zahl der ungelösten Teilchen, und es wurde zur Analyse hier offenbar wieder die erste Fraktion des Filtrates benutzt.

Es ist von vornherein eigentlich selbstverständlich, dass bei längerem Kochen desselben Organbreis mit der sehr verdünnten Kalilauge die ungelösten Teilchen des Organes abschmelzen und kleiner werden. Da die Teilchen vielleicht zerfallen, lässt sich der Einfluss auf die Zahl derselben nicht angeben. Hinzu kommt, dass

---

1) Nerking, dieses Arch. Bd. 81 S. 30. 1900.

bei längerem Kochen neue Ausscheidungen sich bilden, die in Form von Flöckchen auftreten und sich allmählich vermehren.

Dass die Dauer des Kochens auf Zahl und Beschaffenheit der ungelösten Teilchen einen grossen Einfluss ausübt, also auch auf die Filtration, ist selbstverständlich. Letztere beeinflusst aber den Glykogengehalt des Filtrates in eingreifender Weise. Ich habe mich durch besonderen Versuch überzeugt, dass, um 800 ccm Filtrat von der lange Zeit gekochten Leberlösung zu erhalten, neun Stunden verflossen, während für die gleiche, nur kurze Zeit gekochte Lösung 24 Stunden nötig waren, um das gleiche Quantum zu erhalten. Die entsprechenden Fraktionen der zu vergleichenden verschieden lange gekochten Lösungen finden also bei der Filtration ganz verschiedene Widerstände. Während das eine Filter schon fast vollständig durch Eiweisseinlagerungen verdichtet ist, findet vielleicht bei dem anderen der grösste Teil des Glykogenes noch zwischen den gröberen Eiweissablagerungen und durch noch relativ weite Poren seinen Weg. Wir haben schon bewiesen, dass bei verschiedenen Fraktionen derselben Leberlösung die Verluste mit zunehmender Verstopfung stetig wachsen.

Auch bei diesen Versuchen ist der Grad der Verstopfung das Massgebende. Da aber diese Verstopfung bei den kürzere Zeit gekochten Lösungen bedeutend schneller eintritt, so ist ein höherer Glykogengehalt der Filtrate der längere Zeit gekochten Lösungen sehr begreiflich. Hinzu kommt folgendes: Nerking benutzte niemals das ganze Filtrat seiner Lösungen zur Analyse, sondern stets nur einen kleinen Teil. Das ganze Filtrat ist ja auch deshalb nicht zu verwenden, weil ein grosser Teil in dem Filter steckt, und weil mehrere Tage verfliessen würden, bis fast alle Flüssigkeit durchgegangen ist. Deshalb hat sicher Nerking gleich von Anfang an dieselbe Leberlösung durch mehrere Filter gegossen, so dass die verschiedene Porosität der Filter noch einen Einfluss auf die Menge des durchgehenden oder zurückgehaltenen Glykogens gewinnt. Da nun der Glykogengehalt jeder Fraktion ein anderer ist, folgt mit Notwendigkeit daraus, dass konstante Resultate nicht erwartet werden dürfen. Das zeigt sich denn auch bei Nerking's Versuchen. Bald geht mit längerer Kochdauer Zunahme, bald Abnahme, bald unveränderter Bestand einher. Die grösste Zahl der in Bd. 81 enthaltenen Versuche gehört hierher. Das Wesentliche bei ihrer Er-

klärung liegt darin, dass das Filtrat des kürzere Zeit gekochten Leberbreis nicht deshalb arm an Glykogen erschien, weil es nicht lang genug erhitzt war, sondern weil infolge der grösseren Zahl verstopfender glykogenhaltiger Elemente ein grösserer Teil des Glykogens auf dem Filter zurückbleibt, und weil noch weniger freies gelöstes Glykogen vorhanden ist. Die erhaltenen glykogenarmen Filtrate hätten auch bei längerem Kochen mit Kali keine Zunahme an Glykogen mehr ergeben können.

Zur Erklärung der Versuche Nerking's braucht man also nicht mehr die Annahme gebundenen Glykogenes; sie erklären sich alle aus dem bisher Gefundenen auf folgende Weise:

Glykogenverluste bei längerem Kochen erklären sich durch die Wirkung der verdünnten Kalilauge, durch die das Glykogen in geringem Masse zersetzt wird. Meist werden die hierdurch bedingten, von Nerking beobachteten Verluste klein sein, da die bei der Filtration der kurze Zeit gekochten Lösungen beobachteten Verluste durchschnittlich viel grösser sein werden als die bei langem Kochen gefundenen, und da sich dadurch die beiden Werte einander wieder nähern werden; doch sind diese Verhältnisse auch wieder abhängig von der Wahl der Fraktionen<sup>1)</sup>.

Wenn Nerking bei längerem Kochen Gleichbleiben oder Vermehrung des Glykogengehalts beobachtete, so war das nur ein scheinbarer Zuwachs, der dadurch vorgetäuscht wurde, dass bei den kurze Zeit gekochten Lösungen bei der Filtration bedeutende Verluste eintraten, die so gross waren, dass sie selbst die infolge langer Kaliwirkung eingetretenen thatsächlichen Glykogenverluste der lange gekochten Lösungen zu verdecken vermochten.

Nerking fand:

Reihe I. Ochsenfleisch. Zweifelhaftes Ergebnis.

Reihe II. Ochsenfleisch. Geringe Zunahme der Glykogenausbeute bei längerem Kochen.

Reihe III. Ochsenfleisch. Abnahme der Ausbeute bei längerem Kochen. Reihe III schon besprochen.

Reihe IV. Pferdefleisch. Geringe Zunahme.

---

1) Aus Verlusten bei der Filtration durch Papier erklärt sich auch bei den drei ersten meiner Versuche (S. 603) die relative Höhe der Verluste.

Reihe V. Kaninchenfleisch und Leber. A. Leber. Abnahme bei längerem Kochen. B. Muskeln. Zweifelhaft bei längerem Kochen.

Reihe VI. Ochsenfleisch. Bei längerem Kochen unverändert.

Reihe VII. Ochsenfleisch. A und B bei längerem Kochen geringe Vermehrung der Ausbeute.

Reihe VIII. Schon besprochen.

Reihe IX. Gleichbleiben bei 5- und 24stündigem Kochen.

Reihe X. Kalbsleber. Zunahme von 115 % Glykogen bei längerem Kochen.

Erklärung. Die kürzere Zeit gekochte Leberlösung enthielt mehr und feiner verteilte ungelöste Substanzteilchen als die länger gekochte. Die Folge davon war, dass sich das Filter viel rascher und viel vollständiger verstopfte als bei dem länger gekochten Vergleichsversuch. Dem höheren Grade der Verstopfung entsprechend blieb mehr Glykogen auf dem Filter zurück; das Filtrat wurde also entsprechend ärmer an Glykogen. Dieses glykogenärmere Filtrat der nur kurze Zeit gekochten Leberlösung hätte bei längerem Kochen auch nicht mehr Glykogen geliefert.

Reihe XI. Kalbsleber. Versuchsanordnung wie bei X. Ergebnis: Verlust von 12,3 % des Gesamtglykogens.

Reihe XII. Kalbfleisch. Geringe Vermehrung der Ausbeute bei Vergleichung der verschieden lange Zeit gekochten Portionen desselben Organbreies.

Reihe XIII. Kalbsleber. Wie in Reihe X. Zunahme um 36 %.

Reihe XIV. Ausführlich bereits besprochen.

Reihe XV. Lebern von vier Rinderfoeten. Längeres Erhitzen ergab geringe Abnahme der Ausbeute.

Reihe XVI. Muskulatur der Rinderfoeten. Längeres Erhitzen ergab Abnahme der Ausbeute.

Bei allen Versuchen fehlen nähere Angaben über die Art des benutzten Filtrierpapiers und über Trübung oder Klarheit der Filtrate, wodurch die Beurteilung der Versuche im einzelnen erschwert wird.

Der wesentliche Fehler in der Anlage der Nerking'schen Versuche ist folgender: Es ist der absolute Glykogengehalt der miteinander zu vergleichenden Lösungen nicht bestimmt worden, ehe der Einfluss der Kochdauer untersucht wurde. Das war nötig, weil die als gleich vorausgesetzten Lösungen meist schon ursprünglich verschieden waren.

## C.

Nerking<sup>1)</sup> hat endlich zu zeigen geglaubt, dass das Glykogen selbst durch noch so lange fortgesetzte Extraktion mit siedendem Wasser weder aus der Leber noch aus den Muskeln gewonnen werden könne, so dass der so nicht ausziehbare, in den ausgekochten Organen verbleibende Glykogenrückstand als chemisch gebunden betrachtet werden müsse. Pflüger<sup>2)</sup> hat in seiner zusammenfassenden Arbeit über das Glykogen die hier in Betracht kommenden Verhältnisse folgendermassen charakterisiert:

Er schreibt: „Richard Külz berichtete 1886, dass nach „anhaltender energischer Extraktion des Muskels mit Wasser im „Dampftopfe unter Umständen noch etwa 25 % der Gesamtmenge „des Glykogenes im Fleischrückstande verbleiben, die man erst mit „Hilfe der Kalimethode gewinnen kann“.

„R. Külz hat die zwei Arten von Glykogen hierdurch nicht „bewiesen, weil er zu zeigen versäumte, dass eine beträchtliche Ver- „längerung der Kochdauer mit Wasser nicht die Gewinnung von „mehr Glykogen ermöglicht. Die Behauptung, dass ein Teil des „Glykogenes nicht durch Kochen des Wassers, sondern nur durch „Kalilauge ausziehbar ist, tritt noch öfter auf. So bei F. W. Pavy, „bei A. Panormow, bei Cavazzani, bei Austin.

„Am eingehendsten ist die Frage durch Dr. J. Nerking unter- „sucht worden. Nerking hat 745 g der zerkleinerten Leber vom Kalbe „18 mal je 24 Stunden mit immer frischen Wassermengen auskochen „müssen, obwohl er nach jeder Auskochung den ausgepressten Brei „immer aufs neue pulverisierte. Der 18. Auszug ergab nach Ab- „scheidung der Eiweissstoffe mit Brücke's Reagens und Versetzen „mit dem doppelten Volum 96 %igen Alkohols keine Spur von „Trübung mehr, selbst nach dreitägigem Stehen nicht. Trotzdem „wurde das ausgepresste und auf dem Wasserbad getrocknete „Pulver nochmals mit 1000 ccm Wasser in der Porzellanschale über „freier Flamme  $\frac{3}{4}$  Stunden ausgekocht, aber mit vollkommen nega- „tivem Erfolg. Darnach wurde das Pulver auf dem Wasserbad ge- „trocknet und mit Kalilauge von 1 % bis zur Lösung erhitzt, was „zwei Stunden in Anspruch nahm. Aus dieser Lösung konnten er- „hebliche Mengen von Glykogen gefällt werden, die durch Kochen

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 81 S. 636 ff.

2) Pflüger's Arch. Bd. 96 S. 21 ff.

„mit verdünnter Salzsäure in Zucker übergeführt wurden, welcher „gravimetrisch bestimmt wurde. Es ergab sich, dass 24,9 % der „Gesamtmenge des Glykogenes nicht durch Wasser, nur durch Kali- „lauge ausziehbar waren. Die absolute Menge der 24,9 % war 1,8572 g „Glykogen in dem gesamten ausgekochten Rückstande.

„In einem zweiten Versuche, der genau auf dieselbe sorgfältige „Weise und zwar auch mit Kalbsleber angestellt wurde, waren sogar „76,4 % erst durch Behandlung mit KOH, nicht durch Wasser aus- „ziehbar. Durch blosses Auskochen mit Wasser erhielt man also „nur den vierten Teil des in der Leber enthaltenen Glykogenes. „Es ist also unter Umständen nicht wenig, sondern sehr viel Glykogen, „von dem man trotz feinsten Pulverisierung durch Auskochen mit „Wasser keine Spur mehr erhalten kann.

„Nerking dehnte seine Untersuchungen auch auf die Muskeln „aus und giebt folgende Übersicht der erhaltenen Ergebnisse:

Material	Angewandte Menge in g	Durch Wasser- extraktion ge- wonnenes Gly- kogen in g	Durch Kali- aufschliessung gewonnenes Glykogen in g	Gesamt- Glykogen in %
Kalbfleisch . . .	1000	3,8800	1,4688	0,5349
Kalbfleisch . . .	1000	2,6535	1,3122	0,3966
Herzmuskel vom Hammel . . . .	200	0,5100	0,1014	0,3057

Material	Wasser- lösliches Gly- kogen in %	Durch Kali auf- geschlossenes Glykogen in %	Menge d. wasser- löslichen Gly- kogenes in % der Gesamt- glykogenmenge	Menge des durch Kali aufgeschlossenen Glykogenes in % der Gesamtglykogen- menge.
Kalbfleisch . .	0,3880	0,1469	72,53	27,47
Kalbfleisch . .	0,2654	0,1312	66,92	33,08
Herzmuskel vom Hammel	0,2550	0,0507	83,42	16,58

„Es ist wichtig, darüber sich zu verständigen, ob diese Versuche „beweisen, dass der mit siedendem Wasser nicht ausziehbare Teil „des Glykogenes als chemisch gebunden angesehen werden muss.

„Man hat allerdings in Betracht zu ziehen, dass die letzten Reste „des mit Wasser ausziehbaren Glykogenes in der That auch äusserst „schwierig erhalten werden, da unter Umständen ein 18 Tage



„dauerndes Auskochen nötig war, wobei die Ausbeuten von Tag zu Tag kleiner wurden. Sehr begünstigt wird die Vermehrung der Ausbeute durch erneutes Pulverisieren. Es wäre nun denkbar, dass ein Pulver, das durch sehr vielfach angewandtes Pulverisieren bereits eine sehr grosse Feinheit erlangt hat, einen Grenzzustand erreicht, so dass erneutes Pulverisieren keine weitere Vermehrung der Feinheit des Pulvers mehr bedingt. Hierdurch wäre dann das in den Stäubchen eingemauerte Glykogen vor Extraktion gesichert. Dieser physikalische Grund zur Erklärung des nicht mit siedendem Wasser ausziehbaren Glykogenes ist vorderhand in strenger Weise nicht zu widerlegen.“

Besonders hervorzuheben bleibt, dass nach Nerking's eigenen Versuchen die zur Gewinnung des freien Glykogens notwendige Kochdauer ganz ausserordentlich verschieden ist. Bald genügten 8—10 Tage, bald waren 18 Tage notwendig, um schliesslich nach 24stündigem Kochen einen glykogenfreien Auszug zu erhalten. Nerking hat nun nicht versucht, ob er von den hartnäckig festsitzenden Resten nicht doch noch Teile erhalten haben würde, wenn er nicht 24, sondern vielmals 24 Stunden gekocht hätte.

Die Beurteilung dieser Verhältnisse wird in ein helleres Licht gerückt, wenn man Versuche anstellt, in denen freies, von Eiweissgerinseln eingeschlossenes Glykogen mit Wasser nach Nerking's Verfahren ausgekocht wird, um so festzustellen, ob freies Glykogen leicht wieder zu erhalten ist oder nicht.

#### Versuch.

Es wurden 1800 ccm aus Pferdeblut gewonnenen Serums mit 800 ccm einer 4,36 %igen Glykogenlösung gemischt und in offener Schale auf dem siedenden Wasserbade zur Gerinnung gebracht. Die viel Glykogen enthaltende Flüssigkeit wurde abgegossen, das geronnene Eiweiss fein zerkleinert, mit 1000 ccm destillierten Wasser versetzt und gekocht. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit abgegossen; das Eiweiss war gequollen und liess sich schlecht verreiben. Es wurden wieder 1000 ccm Wasser zugesetzt und die schwach alkalische Lösung durch Zusatz von Essigsäure auf schwach saure Reaktion gebracht. Nach weiteren 24 Stunden wurde wieder die Flüssigkeit abfiltriert, der nun leicht zerreibbare Rückstand in der Presse ausgedrückt, pulverisiert und wieder mit 1000 ccm Wasser versetzt. In dieser Weise wurde fünf Tage fortgefahren; dann wurde



das Auspressen unterlassen und bloss täglich zerrieben und das Wasser erneuert. Nach neuntägigem Kochen war noch nach Brücke Glykogen im Extrakt nachzuweisen. Am 13. Tage trat nach Ausfällen des reichlich gelösten Eiweisses mit dem Brücke'schen Reagens keine Alkoholfällung mehr ein. Der Eiweissrückstand wog ziemlich trocken 62 g; er wurde in 400 ccm 30 %iger siedender Kalilauge eingetragen und drei Stunden gekocht. Die so erhaltene Lösung gab nach Verdünnung auf KOH 15 % mit 1 Vol. Alkohol einen Niederschlag, der sich in Wasser gelöst durch intensive Jodreaktion als Glykogen erwies.

Der Versuch beweist, dass ein mechanisch in Eiweiss eingeschlossenes Glykogen der Extraktion mit heissem Wasser ähnliche Widerstände entgegenzusetzen vermag wie das natürlich in den Organen enthaltene. Dass dieses künstlich eingeschlossene Glykogen trotzdem wieder ausziehbar ist, beweisen zwei Versuche, in denen es mir bei dem einen gelang, aus dem mit einer konzentrierten Glykogenlösung koagulierten Eierklar von neun Eiern das Glykogen in 13 Tagen so vollständig auszuziehen, dass der mit KOH 30 % zerkochte Eiweissrückstand kein Glykogen mehr enthielt — in dem wässrigen Auszuge hatte schon am sechsten Tage die Jodreaktion versagt —; bei dem anderen Versuch waren 2000 ccm Pferdeblutserum mit 300 ccm einer konzentrierten Glykogenlösung auf offener Porzellanschale zum Koagulieren gebracht worden. Die derben Koagula wurden täglich abfiltriert, zerrieben und mit 1500 Wasser versetzt. Die wässrigen Auszüge wurden zum feineren Glykogenachweis auf ein kleines Volum eingedampft und dann mit der Jodmethode und nach Brücke auf Glykogen geprüft. Auf diese Weise gelang es, bis zum 15. Tage Glykogen im Auszuge nachzuweisen. Trotzdem dann alle Reactionen auf Glykogen versagten, wurde noch bis zum 21. Tage weitergekocht; dann wurde der Rückstand, ein feines Pulver, abfiltriert. Er wog nach Abpressen der Flüssigkeit 81 g. (Bei diesem wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen war bis zum letzten Auszug jedesmal eine nicht unbedeutende Menge Eiweiss in Lösung gegangen.) Der Rückstand wird versetzt mit 200 ccm Wasser und 200 ccm KOH 60 % und fünf Stunden gekocht. Die Lösung wird durch Glaswolle filtriert, auf 500 ccm aufgefüllt und mit 500 ccm Alkohol 96 % versetzt. Es fällt ein reichlicher Niederschlag, der abfiltriert und gewaschen wird. Es lässt

sich darin keine Spur von Glykogen mehr nachweisen. Immerhin erhellt die Zähigkeit, mit der das Glykogen mechanisch festgehalten wurde, aus dem Umstande, dass sich bis zum 15. Tage mit Bestimmtheit Glykogen im wässrigen Auszug nachweisen liess. Der Grund dafür, dass es diesmal gelang, das Glykogen aus dem koagulierten Pferdeserum vollständig wieder auszuziehen, ist darin zu suchen, dass in diesem Versuch der Glykogennachweis dadurch, dass die wässrigen Auszüge auf ein kleines Volum eingeeengt wurden, mit viel grösserer Genauigkeit und infolgedessen viel länger geführt werden konnte als bei dem erstbeschriebenen entsprechenden Versuche.

Diese Ergebnisse legen die Frage nahe, ob es nicht doch etwa gelänge, mit dieser Methode das Glykogen auch in den aus Organen gewonnenen Auszügen so lange nachzuweisen, bis eine vollständige Extraktion erreicht wäre. Es wurden also die Versuche, das Glykogen mit heissem Wasser aus Lebern auszuziehen, wiederholt, vor allem, da alle anderen Gründe, die für eine chemische Bindung eines Teils des Glykogens in den Organen sprachen, hinfällig geworden sind.

### Versuche.

Der Glykogengehalt von drei Kalbslebern wurde nach Pflüger's

Methode bestimmt: Leber I . . . . 0,107 %

Leber II . . . . 0,091 %

Leber III . . . . 1,574 %

Gleichzeitig wurden von den drei Lebern je 100 g Organbrei in 1000 ccm siedenden Wassers eingetragen und ausgekocht. Es wurde also diesmal verhältnismässig sehr viel mehr Wasser benutzt, als dies bei den Nerking'schen Versuchen der Fall war. Die Flüssigkeit wurde täglich abfiltriert und der Organrückstand täglich aufs neue mit Quarzsand im Mörser verrieben, was ebenfalls früher nicht in Anwendung gezogen worden ist, aber die Feinheit der Pulverisierung vergrössert. Der wässrige Auszug der Leber III, die weitaus den grössten Glykogengehalt besass, wurde eingedampft bis auf ca. 200 ccm und sowohl mit der Jodmethode als nach Brücke auf Glykogen geprüft. Am 18. Tage war kein Glykogen mehr in dem Auszuge nachweisbar; am 20. Tage wurde in allen drei Auszügen nach Einengen und Ausfällen des noch immer in Lösung gegangenen Eiweisses noch einmal auf Glykogen geprüft und, als kein Glykogennachweis mehr möglich war, am 21. Tage der Rückstand in konzentrierter Kalilauge von 30 % drei Stunden gekocht. Die Organ-

lösung wurde auf das Doppelte verdünnt und mit 1 Vol. Alkohol 96 % ausgefällt. Der dabei entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Pflüger'scher Waschlösung und Alkohol absolut. gewaschen, dann in Wasser gelöst. Ein grosser Teil in Wasser unlöslicher Substanz blieb auf dem Filter zurück. Die Prüfung der Lösung auf Glykogen mit der Jodreaktion fiel in allen drei Fällen negativ aus, ebenso eine nach Inversion mit HCl vorgenommene Probe auf das Vermögen, Allihn'sche Lösung zu reduzieren.

Herr Geheimrat Pflüger hatte die Freundlichkeit, die Glykogenanalyse des 21 Tage ausgekochten Leberbreis und der ausgekochten Eiweissrückstände in diesen Versuchen selbst auszuführen. Es wurden also die Rückstände wie sonst in 30 %iger Kalilauge gelöst und wie bei einer Glykogenanalyse weiter verfahren, unter Berücksichtigung seiner neuesten Verbesserung des Glykogennachweises mit der Jodreaktion<sup>1)</sup>. Bemerkenswert blieb, dass auch nicht einmal eine Spur von Glykogen mehr nachgewiesen werden konnte, obwohl die Auszüge, welche das Glykogen enthalten mussten, auf ein möglichst kleines Volum eingedampft worden waren.

Es ist also alles Glykogen durch Ausziehen mit heissem Wasser erhalten worden.

Der Grund für die Schwierigkeit des Ausziehens liegt wohl in folgenden, schon von W. Saake<sup>2)</sup> ausführlich behandelten That-sachen. Mikroskopische Untersuchungen lehren uns, dass das Glykogen innerhalb der Zellen liegt. Da nun aber das Glykogen sehr schwer durch tierische Membranen diffundiert, so wird es auch die unverletzten Zellwände nur äusserst langsam durchdringen können. Ganz besonders gross werden die gebotenen Schwierigkeiten dann sein, wenn das Eiweiss auch noch durch Hitze, Alkohol oder andere Agentien zur Koagulation gebracht worden ist. Als Beweis dafür führt Saake an, dass Methoden, die zur Sprengung der Zellen führen, wie die Behandlung mit Trichloressigsäure oder das Gefrieren-lassen und Wiederauftauen der Organe, rasch eine relativ grosse Ausbeute an Glykogen ergeben. Dass man bei diesen Methoden nicht die theoretischen Werte erhält, liegt wohl hauptsächlich in der Schwierigkeit, das in Freiheit gesetzte Glykogen vom Eiweiss zu trennen, da bei dem Versuche, abzufiltrieren, das Eiweiss rasch die Filter verstopft und Glykogen zurückhält.

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 102 S. 305 ff.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 29. 1892. S. 474 ff.

#### § 4. Ergebnisse.

I. Aus einer durch Kochen mit verdünnter Kalilauge dargestellten Leberlösung lässt sich nach vollständigem Ausfällen des darin enthaltenen freien Glykogenes durch längeres Kochen kein weiteres Glykogen abspalten.

II. Bei längerem Kochen mit verdünnter Kalilauge wird ein Teil des Glykogenes löslicher in Alkohol. Die dadurch bei Fällen mit JK und  $\frac{1}{2}$  Vol. Alkohol eintretenden Verluste betragen bei 130stündiger Kochdauer bis zu 6% des mit 1 Vol. Alkohol 96% fällbaren Glykogenes.

III. Längeres Kochen eines glykogenhaltigen Organes mit verdünnter Kalilauge bedingt nach einmal eingetretener Lösung immer einen Verlust, nie einen Zuwachs an Glykogen. Die Ergebnisse J. Nerking's sind darin begründet, dass er

1. stets zur Vergleichung verschiedene Fraktionen des Filtrates derselben Organlösung benutzte, und dass diese Fraktionen immer verschiedenen Glykogengehalt haben und dass er zum längern Kochen die an Glykogen reichere wählte, oder dass er

2. zwei Portionen desselben Leberbreies verschieden lange in verdünnter Lauge kochte, also verschieden getrübte Filtrate erhielt, welche immer einen verschiedenen Glykogengehalt aufweisen. Da mit verdünnter KOH-Lauge länger gekochte Leberlösungen ärmer an Glykogen werden, aber bei der Filtration weniger Glykogen verlieren, sind zwei entgegengesetzt wirkende Momente da, welche Nerking's inkonstante Ergebnisse bedingt haben.

IV. Sowohl von Natur in der Leber befindliches als auch künstlich in geronnenes Eiweiss eingeschlossenes Organglykogen lässt sich durch kochendes Wasser sehr schwer, aber bei genügend lange (21 Tage und Nächte) fortgesetztem Kochen und energischer mechanischer Zerkleinerung doch vollständig ausziehen.

V. Es besteht augenblicklich keine Thatsache mehr, die für die Annahme chemisch gebundenen Glykogenes spricht.

Herrn Professor E. Pflüger, sage ich für die mir durch Rat und Tat gewährte Unterstützung meinen herzlichsten Dank. Auch Herrn Professor Schöndorff bin ich zu Dank verpflichtet.

---

**Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.**

**ARCHIV**  
FÜR DIE GESAMMTE  
**PHYSIOLOGIE**

**DES MENSCHEN UND DER THIERE.**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

**ERSTES UND ZWEITES HEFT.**

**MIT 24 TEXTFIGUREN.**



**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**

**Ausgegeben am 31. März 1904.**

**Preis: im Abonnement Mk. 4.60, einzeln Mk. 6.—.**

# Inhalt.

---

	Seite
Ueber das 1,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen. Von Prof. Dr. med. H. Dreser, Elberfeld. (Mit 23 Textfiguren) . . . . .	1
Blutplättchen und Blutgerinnung. Von Dr. K. Bürker, Privat- docent und Assistent am physiologischen Institut zu Tübingen. (Mit 1 Textfigur) . . . . .	36
Ueber den Zusammenhang zwischen Labilität und Aktivität bei den Enzymen. Von Oscar Loew, Tokyo . . . . .	95
Zur Geschichte der Entdeckung der chemischen Verwandtschaft von Chlorophyll und Blutfarbstoff. Von Prof. Dr. L. March- lewski, Krakau . . . . .	111
Beiträge zur Lehre von der Diurese. IX. Die Leistung der entkapselten Niere. Von Dr. Biberfeld. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau). . . . .	116

---

## Die Herren Mitarbeiter

**erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.**

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechslungen zu  
vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,  
Bonn, Nussallee 172.**

Wir **kaufen** Archiv f. mikroskop. Anatomie,  
Archives de physiologie norm. et pathol.,  
Zeitschrift für Biologie,  
zu hohen Preisen: Zeitschrift für Psychologie.

Vollständige  
Serien,  
grössere  
Reihen und  
einzelne  
Bände.

**Speyer & Peters**, Specialbuchhandlung für Medicin,  
Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.

---

*Verlag von FERDINAND ENKE in STUTTGART.*

---

Soeben erschien:

**Schenck, Prof. Dr. F. und Gürber, Dr. A., Leitfaden  
der Physiologie des Menschen** für Studierende der Medizin.  
Dritte Auflage. Mit 46 Abbildungen. 8°. 1904. geh. M. 5.40; in Lein-  
wand geb. M. 6.40.

**Stratz, Dr. C. H., Die Entwicklung der menschlichen  
Keimblase.** Mit 3 farbigen Tafeln und 14 teils farbigen Abbildungen  
im Text. gr. 8°. 1904. geh. M. 3.—.

---



## Verlag von Martin Hager in Bonn.

- Althaus, Friedrich, Theodor Althaus.** Ein Lebensbild. M. 8.—.
- Archiv für die ges. Physiologie** von Prof. Dr. E. F. W. Pflüger.  
Bd. 17—100, Bd. 43, Supplement und Register zu Bd. 1—70.
- Benecke, Heinr.,** Wilhelm Vatke in seinem Leben und seinen Schriften dargestellt. M. 9.—.
- Bernard, Dr. E.,** William Langland. M. 2.—.
- Besser, Dr. L.,** Der Mensch und seine Ideale. M. 6.—.  
Die Ehe. Herrschen oder Dienen. M. 1.80.  
— Was ist Empfindung? M. 1.—.  
— Die Religion der Naturwissenschaft. M. 2.—.  
— Das der Menschheit Gemeinsame. M. 2.—.
- Bethe, A.,** Dürfen wir den Ameisen und Bienen psychische Qualitäten zuschreiben? M. 3.—.
- Bickel, Dr.,** Magendie-Bell'scher Lehrsatz. M. 1.50.
- Bismarckfeier, Die,** in Bonn 1895. M. —.60.
- Boruttau, Prof. Dr.,** Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. M. 5.—.
- Centralblatt für allgemeine Gesundheitspflege** von Prof. DDr. Lent, Stübben, Kruse, nebst Ergänzungsheften, Register, Decken.
- Chambalu, Aug.,** De magistratibus Flaviorum. M. 1.—.
- Cyon, E. von,** Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. M. 3.—.
- Elfes, Dr. phil. A.,** Aristoteles doctrina de mente humana ex commentariorum Graecorum sententiis eruta. M. 2.—.
- Elter, Dr. phil. A.,** De Joannis Stobaei codice Photiano. M. 1.50.
- Ewald, Prof. J. R.,** Eine neue Hörtheorie. M. 1.60.
- Ewald, Dr. P.,** Walram von Naumburg. Zur Geschichte der publicistischen Literatur des XI. Jahrhunderts. M. 2.—.
- Finkelnburg, Prof. Dr. C.,** Ueber die Errichtung von Volkssanatorien für Lungenschwindsüchtige. M. —.80.
- Finkler, Prof. Dr. D., u. Dr. H. Lichtenfelt,** Das Eiweiss in Hygiene und Wirthschaft der Ernährung. M. 4.—.
- Friederichs, Dr. C.,** Matronarum monumenta. M. 1.50.
- Goltstein, M.,** Ueber die physiologischen Wirkungen des Stickoxydulgases. M. 2.—.
- Griesbach, Prof. Dr.,** Vergleichende Untersuchungen über Sinneschärfe Blinder und Sehender. M. 4.—.
- Grützner, Prof. Dr. P. von,** Zum Andenken an Rudolf Heidenhain. Mit Bildniss. M. 1.20.
- Guye, Dr. P. H.,** Die Schweiz in ihrer politischen Entwicklung als Föderativ-Staat. M. —.80.
- Hartstein, Dr. E.,** Ueber die hämostatische Wirkung der Irrigation von warmem Wasser bei Verletzung von Blutgefässen. M. 2.—.
- Heidenhain, Prof. Dr. M.,** Ueber chemische Umsetzungen zwischen Eiweisskörpern und Anilinfarben. M. 3.60.
- Hercher, Ludwig,** Das neue Dienstgebäude des kgl. Oberbergamtes zu Bonn. Festschrift zur Einweihung am 23. November 1903. Gr. 4. 32 Seiten mit 19 Illustrationen. Kart. M. 1.60.
- Hettner, Dr. F.,** De Jove Dolicheno. M. 1.—.
- Hintze, Prof. Dr. Carl,** Ueber die Bedeutung krystallographischer Forschung für die Chemie. M. —.60.
- Jolles, Dr. Ad.,** Ueber Margarin. Eine hygienische Studie. M. 1.—.
- Kalkmann, Aug.,** De Hyppolytis Euripideis quaest. novae. M. 2.—.
- Koepp, Frideric.,** De gigantomachiae in poeseos artisque monumentis usu. M. 2.—.
- Kruse, Prof. Dr.,** Ueber den Einfluss des städtischen Lebens auf die Volksgesundheit. M. 1.60.
- Kurgass, Dr.,** Wasserwerk in Dinslaken. M. —.30.

**ARCHIV**  
FÜR DIE GESAMMTE  
**PHYSIOLOGIE**

**DES MENSCHEN UND DER THIERE.**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

**DRITTES UND VIERTES HEFT.**

**MIT 27 TEXTFIGUREN.**

MAY 1 1904

**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**

**Ausgegeben am 28. März 1904.**

**Preis: im Abonnement Mk. 4.—, einzeln Mk. 5.—.**

# Inhalt.

---

	Seite
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. I. Mittheilung. Von R. Magnus. (Mit 20 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg)	123
Ueber dynamische Umstände. welche bei der Bestimmung der morphologischen Polarität der Organismen mitwirken. Erste Mittheilung. Von Jacques Loeb. (Mit 7 Textfiguren.) (From the R. Spreckels Physiological Laboratory of the University of California, Berkeley, Cal.) . . . . .	152
Zur Kenntniss der Wirkung chemischer Reize. Von Hermann Braeuning, Assistent am physiologischen Institut zu Kiel	163
Wirkung der Wärme auf das Froschherz nach Anlegung linearer Quer- und Längsquetschungen. Vorläufige Mittheilung. Von M. v. Vintschgau in Innsbruck . . . . .	185
Weitere Mittheilungen über Ionenpermeabilität bei Blutkörperchen. Von Rudolf Höber. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich) . . . . .	196
Beiträge zur Kenntnis von den Schutzeinrichtungen des Darmtractes gegen spitze Fremdkörper. Von Stud. med. Albert Müller. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Wien) . . . . .	206

---

## Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechslungen zu vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,**  
**Bonn, Nussallee 172.**

**Wir kaufen** Archiv f. mikroskop. Anatomie,  
Archives de physiologie norm. et pathol.,  
Zeitschrift für Biologie,  
zu hohen Preisen: Zeitschrift für Psychologie.

Vollständige  
Serien,  
grössere  
Reihen und  
einzelne  
Bände.

**Speyer & Peters**, Specialbuchhandlung für Medicin,  
Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Soeben erschien:

# Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.

Herausgegeben von Prof. Dr. C. Fürstner in Strassburg, Prof. Dr. E. Hitzig  
in Halle, Prof. Dr. A. Hoche in Freiburg, Prof. Dr. K. Moeli in Herzberge-  
Berlin, Prof. Dr. E. Siemerling in Kiel, Prof. Dr. A. Westphal in  
Greifswald, Prof. Dr. R. Wollenberg in Tübingen

redigirt von

**E. Siemerling.**

38. Band. 2. Heft. gr. 8. Mit 4 Tafeln und Portrait Jolly's.  
13 Mark.

## Verlag von Martin Hager in Bonn.

- Leichtenstern, Prof. Dr.,** Ueber infektiöse Lungenentzündung und den heutigen Stand der Psittacosis-Frage. M. 2.—.
- Lichterfeld, Dr. H.,** Ueber Lebensmittelverbrauch, dessen Geldwerth und die Lohnhöhe in Bonn, während der Jahre 1809—1903. 22 S. M. —.80.
- Loehnis, H.,** Die europäischen Kolonien. Beitrag zur Kritik der deutschen Kolonialprojekte. M. 3.—.
- Mangold, Guilelmus,** De ecclesia primaeva pro Caesar. M. 1.—.
- Ev. Sec. Matth. C. VI. V. 13b. M. 1.—.
- Martens, Dr. L.,** De libello περί ὕψους. M. 1.—.
- Martius, Prof. Dr.,** Zur Lehre vom Urtheil. Ein Beitrag zur Erkenntnistheorie und Logik. M. 1.20.
- Maywald, August,** In Memoriam. M. 3.—.
- Meissen, Dr. Ernst,** Sanatorium Hohenhonnef im Siebengebirge. Entstehung, Einrichtung, Heilverfahren. 44 S. mit 4 Abbildungen. M. —.50.
- Moellenhoff, Appellat.-Gerichtsr., B.,** Die Zulässigkeit und Wirksamkeit des Vergleiches über Beleidigungen und Körperverletzungen im Strafverfahren auf erhobene Privatklage. M. —.60.
- Pelman, Prof. Dr. C.,** Nervosität und Erziehung. M. 1.—.
- Rassenverbesserung und natürliche Auslese. M. —.60.
- Pettenkofers, Dr. M. von,** Porträt. Photogravüre. M. —.50.
- Pflüger, Prof. Dr. E.,** Wesen und Aufgaben der Physiologie. M. —.50.
- Die allgemeinen Lebenserscheinungen. M. 1.—.
- Ueber die Kunst der Verlängerung des menschlichen Lebens. M. 1.—.
- Preyer, Prof. Dr.,** Ueber den Farben- und Temperatursinn mit besonderer Rücksicht auf Farbenblindheit. M. 2.—.
- Rosemann, Prof. Dr.,** Der Einfluss des Alkohols auf den Eiweissstoffwechsel. M. 8.—.
- Schenck, Prof. Dr. F.,** Zum Andenken an A. Fick. Mit Bildniss. M. 1.20.
- Schoetensack, Heinr. A.,** Beitrag zu einer wissenschaftlichen Grundlage für etymologische Untersuchungen auf dem Gebiete der französischen Sprache. M. 10.—.
- Stutzer, Prof. Dr. A.,** Die Milch als Kindernahrung und Vorschläge zu einer neuen, den Forderungen der Hygiene und der Volkswirtschaft besser entsprechenden Verkaufsweise der Milch. M. 1.—.
- Taine, Hippolit,** Der Verstand. Autorisierte deutsche Ausgabe. 2 Bde. M. 16.—.
- Tamm, Traug.,** Ueber den Ursprung der Rumänen. Ein Beitrag zur Ethnographie Südosteuropas. M. 3.60.
- Tangl, Prof. Dr.,** Arbeiten auf dem Gebiete der chemischen Physiologie. 1903. M. 7.40.
- Vatke, Wilh.,** Einleitung in das Alte Testament. M. 10.—.
- Religionsphilosophie oder allgemeine philosophische Theologie. M. 6.—.
- Von Gibraltar nach der Oase Biskra.** Reiseskizzen. M. 1.—.
- Waltz, Prof. Dr. Otto,** Die Denkwürdigkeiten Kaiser Karls V. Eine Studie zur Geschichte des 16. Jahrhunderts. M. 1.20.
- Weckesser, Dr. A.,** Zur Lehre vom Wesen des Gewissens. M. 2.—.
- Wedensky, Prof. Dr. N. E.,** Die Erregung, Hemmung und Narkose. Mit 33 Textfiguren. 152 S. 1904. M. 6.—.
- Werner, Prof. Dr. H.,** Ausmessung von Thieren verschiedener Rinder-racen. M. 1.—.
- Wolffberg, Dr. S.,** Medicinalrath, Ueber den Nährwerth des Alkohols. M. —.60.
- Ueber die Schutzwirkung der Impfung sowie über die Erfolge des deutschen Impfgesetzes. M. —.60.
- Zoth, Prof. Dr.,** Ueber die Formen der Pedalarbeit beim Radfahren. M. 1.—.
- Zur Erinnerung an Alexander Rollett. Mit Bildern. 1904. M. 1.60.

**ARCHIV**  
**FÜR DIE GESAMMTE**  
**PHYSIOLOGIE**

**DES MENSCHEN UND DER THIERE.**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

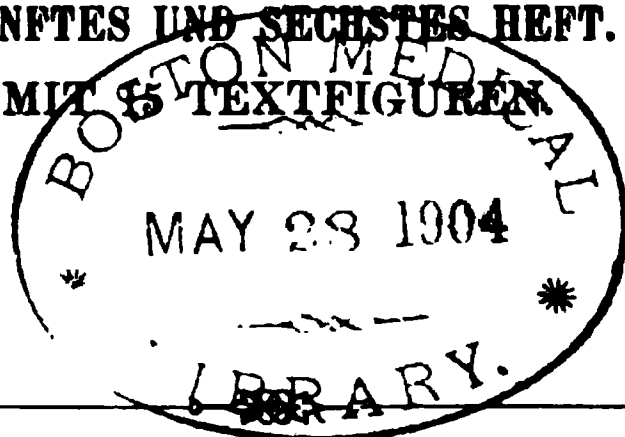
**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

**ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.**

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

**FÜNFTES UND SECHSTES HEFT.**

**MIT 15 TEXTFIGUREN**



**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**

**Ausgegeben am 6. April 1904.**

**Preis: im Abonnement Mk. 4.—, einzeln Mk. 5.—.**

# Inhalt.

---

	Seite
Ein neuer Typus eines klinischen Anemocalorimeters. Von Dr. A. O. Ignatowski. (Mit 3 Textfiguren.) (Aus der diagnostischen Klinik des Herrn Prof. M. W. Janowsky zu St. Petersburg) . . . . .	217
Zur depressiven Kathodenwirkung. Von Dr. K. Bürker, Privatdocent und Assistent am physiol. Institut zu Tübingen	249
Ueber den Einfluss der Reizstärke und der Belastung auf die Muskelcurve. Von Dr. Adolf Basler (Tübingen). (Mit 12 Textfiguren) . . . . .	254
Ueber Ernährung und Verdauung der Bienenmotte ( <i>Galleria mellonella</i> ). Von N. Sieber (aus dem chem. Laboratorium d. k. Institutes für experim. Medicin zu St. Petersburg) und S. Metalnikow (aus dem zoologischen Laboratorium d. k. Akademie der Wissenschaften zu St. Petersburg) . . . . .	269
Ueber den Einfluss des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magendarminhaltes hungernder Kaninchen. Von Stud. med. N. W. Krylow (Dorpat) . . . . .	287

---

## Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechslungen zu vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,**  
**Bonn, Nussallee 172.**

**Wir**  
**kaufen**      **Archiv f. mikroskop. Anatomie,**  
                 **Archives de physiologie norm. et pathol.,**  
                 **Zeitschrift für Biologie,**  
**zu hohen Preisen: Zeitschrift für Psychologie.**

**Vollständige  
Serien,  
grössere  
Reihen und  
einzelne  
Bände.**

**Speyer & Peters, Specialbuchhandlung für Medicin,**  
**Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.**





PC.

# ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

# PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

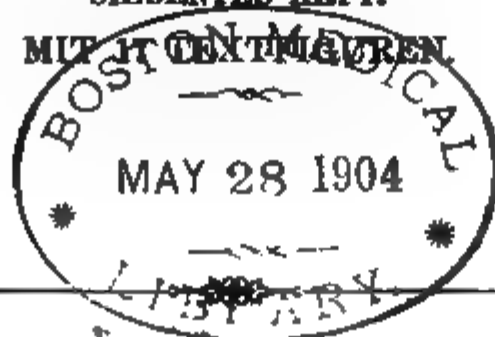
**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

SIEBENTES HEFT.

MIT 11 CENTRALBILDEN.



**BONN, 1904.**

VERLAG VON MARTIN HAGER.

**Ausgegeben am 9. April 1904.**

Preis: im Abonnement Mk. 2.80, einzeln Mk. 3.80.

# Inhalt.

---

	Seite
Fortgesetzte Untersuchung über den Glykogengehalt der foetalen Leber und die Jodreaction des Glykogenes. Von E. Pflüger. (Physiologisches Laboratorium in Bonn) . .	305
Über die Wärmeregulation im Fieber. Nach den mittels eines Respirationscalorimeters gemeinschaftlich mit Prof. Dr. Scherer und Dr. A. Štych durchgeführten Versuchen. Von Priv.-Doc. Dr. Edward Babák, Assistent des Institutes. (Mit 1 Textfigur.) (Aus dem k. k. physiologischen Institut der böhmischen Universität in Prag. Vorstand: Prof. Mareš) . . . . .	320
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. II. Mittheilung. Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung. Von R. Magnus. (Mit 12 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg) . . . . .	349
Ueber ein Verfahren der manometrischen Registrirung der Zusammenziehungen des isolirten Säugethierherzens. Von Dr. A. Siewert. (Mit 4 Textfiguren.) (Aus dem pharmak. Laboratorium der Universität St. Wladimir zu Kiew. [Director: Prof. Dr. J. Laudenbach]) . . . . .	364

---

## Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechslungen zu vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,**  
**Bonn, Nussallee 172.**

Wir  
**kaufen** Archiv f. mikroskop. Anatomie,  
Archives de physiologie norm. et pathol.,  
Zeitschrift für Biologie,  
zu hohen Preisen: Zeitschrift für Psychologie.

Vollständige  
Serien,  
grössere  
Reihen und  
einzelne  
Bände.

**Speyer & Peters**, Specialbuchhandlung für Medicin,  
Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.

**Buchhandlung Gustav Fock G. m. b. H. Leipzig**

Zentralstelle für Dissertationen und Programme

**Spezialität: Medizin und Naturwissenschaften**

kauft

**Pflüger's  
Archiv**

vollständige  
Reihen und ein-  
zelne Bände zu  
guten Preisen.

**Archiv für mikroskop. Anatomie  
Du Bois Reymond's Archiv  
Archives de physiologie normale  
Zeitschrift für Biologie.**

**Kataloge:** No. 208 u. 192: Gesamte Medizin. Bibliothek Ziemssen, München. No. 183: Psychiatrie und Nervenkrankheiten. No. 218: Geschichte der Medizin und Pharmazie.

**ARCHIV**  
**FÜR DIE GESAMMTE**  
**PHYSIOLOGIE**

**DES MENSCHEN UND DER THIERE.**

**HERAUSGEGEBEN**

**VON**

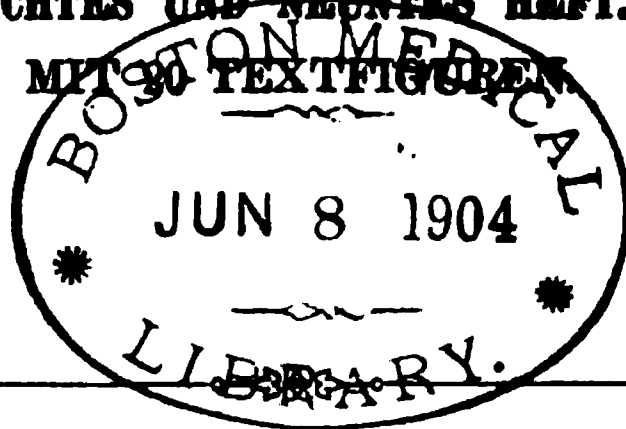
**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

**ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.**

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

**ACHTES UND NEUNTES HEFT.**

**MIT 30 TEXTFIGUREN.**



**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**

**Ausgegeben am 9. Mai 1904.**

**Preis: im Abonnement Mk. 4.80, einzeln Mk. 6.—.**

# Inhalt.

---

	Seite
Untersuchungen über die Serumhüllen der Milchkügelchen. Von Dr. W. Völtz, Assistent am zootechnischen Institut der kgl. landw. Hochschule Berlin . . . . .	373
Studien über die Statocysten. I. Mittheilung. Versuche an Cephalopoden und Einschlägiges aus der menschlichen Pathologie. Von Dr. Alfred Fröhlich (Wien). (Mit 20 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Laboratorium der zoologischen Station zu Neapel) . . . . .	415
Schlusswort gegen Herrn Prof. G. Martius. Von K. Marbe	473

---

## Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechselungen zu vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,**  
**Bonn, Nussallee 172.**

Wir **kaufen** Archiv für Entwicklungsmechanik.  
 Comptes rendus de la Soc. de biol.  
 Journal of Physiology.  
 zu hohen Preisen: Zeitschrift für Biologie.

Vollständige  
 Serien,  
 grössere  
 Reihen und  
 einzelne  
 Bände.

**Speyer & Peters**, Specialbuchhandlung für Medicin,  
 Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.

**Meyers** Sechste, gänzlich neubearbeitete  
 und vermehrte Auflage.

**Grosses Konversations-**  
 Ein Nachschlagewerk des  
 allgemeinen Wissens. **Lexikon.**

1 000 Abbildungen,  
 1400 Tafeln und Karten.

145,000 Artikel u.  
 Verweisungen.

*20 Bände in Halbleder gebunden zu je 10 Mark.*  
 Prospekte und Probehefte liefert jede Buchhandlung.

Verlag des Bibliographischen Instituts in Leipzig und Wien.



**Buchhandlung Gustav Fock G. m. b. H. Leipzig**

Zentralstelle für Dissertationen und Programme

**Spezialität: Medizin und Naturwissenschaften**

kauft

**Pflüger's  
Archiv**

vollständige  
Reihen und ein-  
zelne Bände zu  
guten Preisen.

Archiv für mikroskop. Anatomie  
Du Bois Reymond's Archiv  
Archives de physiologie normale  
Zeitschrift für Biologie.

**Kataloge:** No. 208 u. 192: Gesamte Medizin. Bibliothek Ziemssen,  
München. No. 188: Psychiatrie und Nervenkrankheiten. No. 218: Ge-  
schichte der Medizin und Pharmazie.

Tafel

# ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

# PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

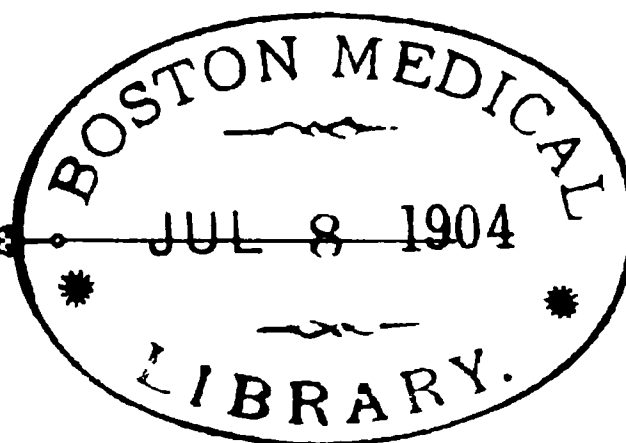
**DR. E. F. W. PFLÜGER,**

ORD. ÖFFENTL. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU BONN.

**BAND HUNDERT UND ZWEI.**

**ZEHNTES, ELFTES UND ZWÖLFTES HEFT.**

**MIT 2 TAFELN UND 2 TEXTFIGUREN.**



**BONN, 1904.**

**VERLAG VON MARTIN HAGER.**

**Ausgegeben am 31. Mai 1904.**

Preis: im Abonnement Mk. 6.80, einzeln Mk. 9.—.

# Inhalt.

---

	Seite
Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. I. Die peristaltischen Bewegungen der Würmer und der Tonus glatter Muskeln. Von W. Biedermann. (Mit 1 Textfigur.) (Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena) . . . . .	475
Abnorme Empfindung des simultanen Contrastes und der unteren Reizschwelle für Farben bei Störungen des Farbensinnes. Von E. Raehlmann . . . . .	543
Das reine Glykogen. Von Madame Z. Gatin-Grużewska, Licenciée ès sciences. (Mit 1 Textfigur und Tafel I und II.) (Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn) . . .	569
Über die Berechtigung der Annahme, dass das Glykogen in den Organen chemisch gebunden sei. Von Hermann Loeschke. (Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn) . . . . .	592

---

## Die Herren Mitarbeiter

erhalten pro Druckbogen 30 M. Honorar  
und 40 Sonderabzüge gratis.

Zusendungen für die Redaction sind, um Verwechslungen zu vermeiden, zu adressiren:

**Herrn Professor Dr. E. Pflüger,**  
**Bonn, Nussallee 172.**

**Wir**  
**kaufen**  
zu hohen Preisen:

**Archiv für Entwicklungsmechanik.  
Comptes rendus de la Soc. de biol.  
Journal of Physiology.  
Zeitschrift für Biologie.**

Vollständige  
Serien,  
grössere  
Reihen und  
einzelne  
Bände.

**Speyer & Peters, Specialbuchhandlung für Medicin,**  
Berlin N.W. 7, Unter den Linden 43.

Hierzu eine Beilage der Buchhandlung Gustav Fock  
(G. m. b. H.) in Leipzig, betreffend: Lager-Verzeichnis 241.



11

n

6

10

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28







NOV 17 1905

DEC 21 1905

FEB 26 1908

22

1 GAL 42+

